

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Zentralinstituts
für Seelische Gesundheit, Mannheim
(Direktor: Professor Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

Stressregulation in der Schwangerschaft und Effekte auf die Geburt

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg



vorgelegt von

Henrike Otto

aus

Dieburg

2017

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdts

Referent: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle

Für Felix

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | I |
| TABELLENVERZEICHNIS | III |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | V |
| 1 EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 Das Stresssystem..... | 2 |
| 1.1.1 Stresstheorien..... | 2 |
| 1.1.2 Stressphysiologie..... | 5 |
| 1.2 Schwangerschaft | 14 |
| 1.2.1 Schwangerschaftsspezifische Adaptation der HHNA | 15 |
| 1.2.2 Entwicklung der endokrinen Funktion des Feten | 19 |
| 1.2.3 Psychosoziale Stressbelastung in der Schwangerschaft..... | 21 |
| 1.2.4 Noxen in der Schwangerschaft | 25 |
| 1.3 Pränataler Stress | 28 |
| 1.3.1 Fetale Programmierung | 28 |
| 1.3.2 Übertragungsmechanismen..... | 29 |
| 1.3.3 Pränataler Stress und seine Auswirkungen auf die Geburtsparameter..... | 32 |
| 1.3.4 Pränataler Stress und seine Auswirkungen auf die seelische Gesundheit der Nachkommen | 35 |
| 1.4 Fragestellungen | 39 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 41 |
| 2.1 Stichprobenerhebung | 41 |
| 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 42 |
| 2.1.2 Rekrutierung | 43 |
| 2.1.3 Studienablauf | 43 |
| 2.1.4 Übersicht der einzelnen Untersuchungszeitpunkte T1, T2 und T3 | 44 |
| 2.2 Methoden..... | 49 |
| 2.2.1 Testinstrumente | 49 |
| 2.2.2 Cortisol-Bestimmung aus dem Speichel | 55 |
| 2.2.3 Steroid-Bestimmung aus den Fingernägeln..... | 57 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 2.3 | Statistik | 58 |
| 3 | ERGEBNISSE | 59 |
| 3.1 | Deskriptive Beschreibung des Probandenkollektivs | 59 |
| 3.1.1 | Psychometrische Charakteristika..... | 64 |
| 3.2 | Stressgruppeneinteilung | 66 |
| 3.2.1 | Ableitung der Stressachse | 66 |
| 3.2.2 | Einteilung des Studienkollektivs anhand der Stressachse | 69 |
| 3.3 | Zusammenhänge zwischen mütterlicher Stressbelastung und den Geburtsparametern..... | 73 |
| 3.3.1 | Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den Geburtsparametern..... | 75 |
| 3.3.2 | Zusammenhänge zwischen sozioökonomischer Stressbelastung und den Geburtsparameter..... | 82 |
| 3.4 | Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den Stresshormonkonzentrationen von Mutter und Kind | 86 |
| 3.4.1 | Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den kindlichen Steroidkonzentrationen in Fingernägeln..... | 88 |
| 3.4.2 | Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den mütterlichen Cortisolkonzentrationen in Saliva | 89 |
| 3.4.3 | Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den kindlichen Steroidkonzentrationen in Fingernägeln..... | 91 |
| 3.5 | Zusammenhänge zwischen mütterlichen und kindlichen Stresshormonkonzentrationen und dem Geburtsausgang..... | 92 |
| 3.5.1 | Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den Geburtsparametern..... | 92 |
| 3.5.2 | Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und der Dauer der Gestation | 92 |
| 3.5.3 | Zusammenhänge zwischen kindlichen Steroidkonzentrationen und dem Geburtsausgang | 96 |
| 4 | DISKUSSION | 99 |
| 4.1 | Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse..... | 99 |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse | 105 |
| 4.3 | Diskussion der Methodik..... | 129 |
| 4.4 | Grenzen der Studie..... | 137 |
| 4.5 | Klinische Relevanz der Studie | 141 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| 5 ZUSAMMENFASSUNG..... | 145 |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | 151 |
| 7 TABELLARISCHER ANHANG | 179 |
| 8 ANHANG | 183 |
| 9 LEBENSLAUF | 201 |
| 10 DANKSAGUNG | 202 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse | 9 |
| Abbildung 2: Schwangerschaftsspezifische Adaptation der HHNA | 17 |
| Abbildung 3: Fetoplazentare Einheit..... | 21 |
| Abbildung 4: Aufbau der Salivetten® | 56 |
| Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung: Alter der Mutter/ monatliches Nettoeinkommen des Haushalts | 59 |
| Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung BMI vor der Schwangerschaft/ 3. Trimenon | 60 |
| Abbildung 7: Vergleich des Nikotin- und Alkoholkonsums in Früh-/ Spätschwangerschaft | 61 |
| Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Geburtsparameter | 64 |
| Abbildung 9: Gruppeneinteilung Stressachse..... | 69 |
| Abbildung 10: Mütterliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich..... | 72 |
| Abbildung 11: Geburtsparameter im Stressgruppenvergleich | 77 |
| Abbildung 12: Geburtsparameter im Gruppenvergleich sozioökonomischer Variablen | 84 |
| Abbildung 13: Cortisoltagesprofile T1 und T3..... | 88 |
| Abbildung 14: Cortisoltagesprofil im Stressgruppenvergleich..... | 91 |
| Abbildung 15: Cortisoltagesprofil in Abhängigkeit des Gestationsalters | 94 |
| Abbildung 16: Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung, Stresshormonkonzentrationen und Geburtsausgang | 116 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien | 42 |
| Tabelle 2: Übersicht des Studienablaufs | 44 |
| Tabelle 3: Übersicht der Inhalte: Studienbuch | 46 |
| Tabelle 4: Übersicht der Inhalte: Life Experiences Survey | 50 |
| Tabelle 5: Kennwerte des Studienkollektivs: Mütter | 62 |
| Tabelle 6: Kennwerte des Studienkollektivs: Neugeborene | 63 |
| Tabelle 7: Kennwerte der psychologischen Testinstrumente | 65 |
| Tabelle 8: Übersicht der Testinstrumente | 67 |
| Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Testinstrumente | 67 |
| Tabelle 10: Faktorladungen Stressachse | 68 |
| Tabelle 11: Korrelationsanalyse Stressachse/ sozioökonomische Variablen | 68 |
| Tabelle 12: Kennwerte des Studienkollektivs im Stressgruppenvergleich der 75. und 25. Perzentile | 70 |
| Tabelle 13: Kennwerte des Studienkollektivs im Stressgruppenvergleich der 90. und 10. Perzentile | 71 |
| Tabelle 14: Kindliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich der 75. und 25. Perzentile | 74 |
| Tabelle 15: Kindliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich der 90. und 10. Perzentile | 74 |
| Tabelle 16: Korrelationsanalyse Stressachse/ Geburtsparameter | 76 |
| Tabelle 17: Multiple lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable: Faktor Geburtsparameter | 80 |
| Tabelle 18: Korrelationsanalyse sozioökonomische Stressoren/ Geburtsparameter | 83 |
| Tabelle 19: Kennwerte der mütterlichen Steroide aus Saliva | 87 |
| Tabelle 20: Kennwerte der kindlichen Steroide aus Fingernägeln | 87 |
| Tabelle 21: Korrelationsanalyse Stressbelastung/ Saliva-Cortisolkonzentrationen | 90 |
| Tabelle 22: Korrelationsanalyse Saliva-Cortisolkonzentrationen/ Gestationsalter bei Geburt | 93 |
| Tabelle 23: Multiple lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable: Gestationsalter bei Geburt | 95 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------------------------------|--|
| 11β-HSD2 | 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 |
| ACTH | Adrenocorticotropes-Hormon |
| ADHS | Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung |
| ANOVA | Analysis of Variance – Varianzanalyse |
| APGAR | Appearance – Pulse – Grimace – Activity – Respiration |
| ASQ | Anxiety Screening Questionnaire |
| AUCg | Area under the curve with respect to the ground |
| AUCi | Area under the curve with respect to increase |
| AV | Abhängige Variable |
| AVP | Arginin-Vasopressin |
| BMI | Body Mass Index |
| CA | Childhood Adversities |
| CAR | Cortisol Awakening Response |
| CBG | Corticosteroid-Binding-Globulin |
| CIDI | Composite International Diagnostic Interview |
| CO | Kohlenstoffmonoxid |
| CRH | Corticotropin-Releasing-Hormone |
| CTQ | Childhood Trauma Questionnaire |
| DHEA/ DHEA-S | Dehydroepiandrosteron/ -Sulfat |
| DNS/ DNA | Desoxyribonukleinsäure/ Deoxyribonucleic acid |
| DNMT | DNA-Methyltransferase |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases, 4. Auflage |
| EDS | Edinburgh Depression Scale |
| EMA | Ecological Momentary Assessment |
| EMKK | Einstellungen von Müttern zu Kindern im Kleinstkindalter |
| EPDS | Edinburgh Postnatal Depression Scale |
| FAS | Fetales Alkoholsyndrom |
| FN | Fingernagel |
| FSAD | Fetal Alcohol Spectrum Disorders |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GR | Glucocorticoid-Rezeptor |

| | |
|-------------------------------|---|
| HHL | Hypophysenhinterlappen |
| HHNA | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse |
| HPL | Humanes plazentares Lactogen |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| IBQ | Infant Behaviour Questionnaire |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases, 10. Auflage |
| IGF-2 | Insulin-like growth factor 2 |
| IL-1β | Interleukin-1 β |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| LC/MC | Liquid chromatography mass spectrometry |
| LES-N | Life Experience Survey – negative life events |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| M | Mittelwert |
| MAQ | Measurement of Attachment Qualities |
| MEMS | Medical Event Monitoring System |
| M.I.N.I. | Mini International Neuropsychiatric Interview |
| MR | Mineralocorticoid-Rezeptor |
| mRNA | Messenger Ribonukleinsäure |
| MUPA | Mutterpass |
| NEO-FFI-N | NEO – Fünf-Faktoren Inventar - Neurotizismus |
| NNM | Nebennierenmark |
| NNR | Nebennierenrinde |
| NPV | Nucleus paraventricularis |
| NSC | Nucleus suprachiasmaticus |
| OGGT | Oraler Glucosetoleranztest |
| P | Perzentile |
| PAE | Pränatale Alkoholexposition |
| PAI | Prenatal Attachment Inventory |
| PBQ | Postpartum Bonding Questionnaire |
| pCRH | Plazentares Corticotropin-Releasing-Hormone |
| PDQ | Prenatal Distress Questionnaire |
| PFB-K | Partnerschaftsfragebogen Kurzversion |
| PNMT | Phenylethanolamin-N-Methyltransferase |
| PSI | Parenting Stress Index |

| | |
|--------------------------------|---|
| PSS | Perceived Stress Scale |
| SD | Standardabweichung |
| SIDS | Sudden Infant Death Syndrome |
| Soz-U | Fragebogen zur sozialen Unterstützung |
| SSW p.m. | Schwangerschaftswoche post menstruationem |
| STAI-S | State-Trait Anxiety Inventory – State Anxiety |
| STAI-T | State-Trait Anxiety Inventory – Trait Anxiety |
| STH | Somatotropes Hormon |
| THC | Tetrahydrocannabinol |
| TNF-α | Tumornekrosefaktor- α |
| TRFIA | Time resolved fluorometric immunoassay |
| TSST | Trier Social Stress Test |
| UV | Unabhängige Variable |
| WHO | World Health Organisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 EINLEITUNG

Epidemiologische, klinische und experimentelle Daten legen nahe, dass der Ursprung somatischer und psychiatrischer Erkrankungen teilweise bereits im Mutterleib zu finden ist. Im allgemein anerkannten Konzept der multifaktoriellen Genese von Krankheiten spielen Lebensstil, exogene Faktoren und genetische Prädisposition eine wichtige Rolle. Exogene Risikofaktoren wirken nicht erst ab dem Tag der Geburt, sondern bereits durch die Umwelteinflüsse im Mutterleib auf den Menschen ein. Dabei können ungünstige intrauterine Faktoren, wie Mangelernährung und Stressbelastung, lebenslange Auswirkungen auf die Gesundheit des Ungeborenen haben. Diese Hypothese der pränatalen Genese von Krankheiten, die fetale Programmierung, wurde vor Jahrzehnten von Barker aufgestellt. (Barker & Osmond, 1988; Barker et al., 1989)

Er entdeckte, dass ein niedriges Geburtsgewicht in Relation zum Gestationsalter mit einer erhöhten Mortalität, insbesondere mit einem erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risiko im Alter assoziiert ist (Barker, 1995; Barker & Osmond, 1988). Nachfolgende Studien konnten ähnliche Zusammenhänge zwischen niedrigem Geburtsgewicht als Marker für eine ungünstige intrauterine Umgebung und späteren neurologischen- und psychiatrischen Erkrankungen (ADHS – Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung, Depression, Angststörung) herstellen (Banerjee et al., 2007; Bohnert & Breslau, 2008; Seckl, 2004). Diese Zusammenhänge erwiesen sich, unabhängig von sozialen Schichten und Lebensstilfaktoren wie Rauchen oder Adipositas, als signifikant.

Die Organogenese des Feten ist sehr plastisch und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Entwicklung außerordentlich vulnerabel gegenüber Noxen (Davis & Sandman, 2010). Es ist bekannt, dass Noxen wie Alkohol, Nikotin und bestimmte Pharmaka teratogen und somit schädlich auf das Ungeborene wirken. Inwiefern psychische Faktoren wie Angst, Depression und Stressbelastung der Schwangeren das Ungeborene in seiner Entwicklung und bezüglich der fetalen Programmierung beeinflussen ist weitgehend ungeklärt. Veränderungen der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde Achse (HHNA) und damit einhergehende nachhaltige Modulationen der neuroendokrinen Stressachse werden in aktuellen Studien diskutiert (Moisiadis & Matthews, 2014; Wood, 2013; Xiong, F. & Zhang, 2012).

Die für die fetale Programmierung zugrunde liegenden Übertragungsmechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt. Als ursächlich für die nachhaltige Beeinflussung der neuroendokrinen Entwicklung werden die fetale Malnutrition (Barker et al., 1993) und die Überexposition des Ungeborenen mit Glucocorticoiden (Edwards et al., 1993; Seckl, 2004) postuliert. Neuere Studien diskutieren eine Kombination aus beiden (Entringer & Wadhwa, 2013). Für beide Hypothesen stellt der Glucocorticoidexzess, und somit das Schlüsselhormon Cortisol, eine wichtige Verbindung zwischen pränatalem Stress und frühkindlicher Gesundheit dar (Cottrell et al., 2012).

1.1 Das Stresssystem

Seit Anfang des letzten Jahrhunderts befasst sich die Stressforschung mit stresstheoretischen Erklärungsmodellen sowie den neurologischen und endokrinen Grundlagen der Stressreaktion.

Die Stressantwort ist eine stereotype Abfolge physiologischer Reaktionen auf Anforderung physikalischer, physischer oder psychischer Natur und lässt sich im gesamten Säugetierreich finden. Sie wird mittels komplexer neuroendokriner, zellulärer und molekularer Interaktionen vermittelt, welche sowohl auf zentraler als auch peripherer Ebene stattfinden. Die Aktivierung dieses Stresssystems erhöht die Aufmerksamkeit, die Muskelreflexe und die Schmerzschwelle. Gleichzeitig werden Appetit und sexuelle Erregbarkeit gesenkt.

Der Begriff Stress stammt vom lateinischen *stringere*, zu Deutsch anspannen, ab und wurde ursprünglich in der Physik verwendet, um Druck und Zug auf ein Material zu beschreiben. Die Übertragung des physikalisch geprägten Ausdrucks „Stress“ in den Kontext der Biologie erfolgte erstmals vor über 75 Jahren durch Selye. Sein historischer Brief an die Zeitschrift Nature gab der Stressforschung neue Impulse (Selye, 1936).

1.1.1 Stresstheorien

Anfang des letzten Jahrhunderts war die Theorie „Fight-or-flight“ nach Cannon in Forschungskreisen weitgehend akzeptiert. Nach ihr wird „Stress“ als potentiell lebensbedrohliche Situation für den Organismus angesehen und durch Aktivierung des sympathischen- und Hemmung des parasympathischen Nervensystem der

Körper auf eine überlebensnotwendige Kampf- oder Fluchtsituation („Fight-or-flight“) vorbereitet. Diese Notfallreaktion führt durch Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin zur Beschleunigung der Herz- und Atemfrequenz sowie zur Aktivierung des Immunsystems und endokriner Stoffwechselwege. Des Weiteren stellt eine gesteigerte Glycogenolyse in der Leber die notwendige Energie für die Kampf-beziehungsweise Fluchtsituation bereit. (Cannon, 1914)

Der Begriff „Stress“ als stereotype somatische Reaktion des Körpers auf eine Störung der Homöostase – ein Zustand der Alarmbereitschaft mit Einstellung auf eine höhere Leistungsbereitschaft – wurde erstmals durch Selye geprägt (Selye, 1936). Stress kann durch eine Vielzahl von so genannten „Stressoren“ verursacht werden. Unabhängig vom auslösenden Stressor kommt es nach Selye zu einzelnen körperlichen Anpassungsreaktionen, die zusammengefasst das Adaptationssyndrom ergeben. Das allgemeine Adaptationssyndrom nach Selye verläuft in drei Phasen: Der Alarmreaktionsphase (initiale Reaktion auf einen Stressor), der Widerstandsphase (komplexe somatische Anpassungsprozesse) und der Erschöpfungsphase (Zusammenbruch der Anpassungsprozesse bei anhaltendem Stressor). Kann der Stress durch Adaptationsvorgänge jedoch bewältigt werden, wird er als notwendige und positive Reaktion empfunden und als Eustress bezeichnet. Distress hingegen beschreibt negativ und belastend empfundene Reaktionen des Organismus auf ein Übermaß an Anforderung. (Selye, 1976) In verschiedenen Tiermodellen konnte Selye neben den von Cannon postulierten Katecholaminen die Sekretion weiterer hormoneller Mediatoren als Reaktion auf unterschiedliche Stressoren nachweisen und prägte die pharmakologische Bezeichnung der „Glucocorticoide“ nach ihrem Entstehungsort in der Nebennierenrinde (Selye, 1941). Seither wird der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) als Vermittlerinstanz zur Auslösung der Stressreaktion in der Stressforschung eine zentrale Bedeutung beigemessen.

So sind nach dem Allostasemodell von McEwen allostatistische Prozesse respektive physiologische Anpassungsmechanismen zur Bewältigung von Stresssituationen notwendig. Allostase bezeichnet die Stabilisierung des körperlichen Gleichgewichts (Homöostase) durch physiologische Anpassungsleistungen via Mediatoren. Die Summe der komplexen Anpassungsprozesse und die damit einhergehenden regulatorischen Veränderungen und teils negative Folgen werden in diesem Modell als allostatistische Belastungen („allostatic load“) bezeichnet. (McEwen, 1998) Die

allostatische Regulation beteiligt unterschiedliche physiologische Systeme wie das sympathoadrenerge-System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Diese Regelkreise vermitteln die Anpassungsleistungen in den Effektororganen. Dauerhafte allostatische Belastungen können zu maladaptiven Veränderungen regulatorischer nervaler Strukturen und folglich zu manifesten kardiovaskulären-, metabolischen- oder psychiatrischen Erkrankungen führen (McEwen & Gianaros, 2011).

Im Stressmodell nach Lazarus ist dem Stressor und der Stressreaktion ein Bewertungsprozess zwischengeschaltet, woraus sich ein transaktionaler Prozess ergibt. Ausschlaggebend ist, nach diesem transaktionalen Stressmodell, nicht die objektive Stärke und Dauer des Stressors, sondern die subjektive Bewertung und Verarbeitung der Stressbelastung. (Lazarus, R. S., 1966) Hierbei kann eine deutliche Diskrepanz zwischen objektiver Stressbelastung und subjektiver respektive individueller Stresswahrnehmung entstehen. Der Bewertungsprozess nach Lazarus gliedert sich in drei Phasen: „Primary Appraisal“ (Ereigniseinschätzung), „Secondary Appraisal“ (Entwicklung und Bewertung von Coping-/ Bewältigungsstrategien) und „Cognitive Reappraisal“ (Neubewertung der Situation unter Berücksichtigung der Copingstrategie). (Lazarus, R. S., Folkman, S., 1987) Solche Bewältigungsstrategien oder Copingstile, hängen von persönlichen Ressourcen ab und können zur Reduktion der Stressbelastung beitragen. Die Intensität der Stressbelastung wird weiterhin von der Anzahl und Neuartigkeit sowie von der Kontrollier- und Vorhersagbarkeit der Stressoren beeinflusst (Mason, 1971).

1.1.2 Stressphysiologie

Die physiologische Stressreaktion wird durch zwei Systeme vermittelt: Das sympathoadrenerge System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) (Miller & O'Callaghan, 2002). Beide Systeme interagieren miteinander und zeigen Verbindungen zum limbischen System (Jankord & Herman, 2008). Das limbische System besteht unter anderem aus Hippocampus, cingulärem Kortex, Fornix und Amygdala. Es ist ein wichtiges Koordinationssystem für Gedächtnis und Emotion und ist sowohl in der autonomen als auch endokrinen Stressantwort involviert (Van de Kar & Blair, 1999). Die wechselseitigen Regulationen des limbischen Systems und der neuroendokrinen Stressachse basieren auf komplexen Interaktionen zwischen den einzelnen Hirnregionen. Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) und Rückkopplungsmechanismen über Mineralocorticoid- und Glucocorticoid-Rezeptoren zeigen hierbei eine zentrale regulatorische Komponente (de Kloet, 2013; Herman et al., 2012). Amygdala und Locus coeruleus innervieren sich wechselseitig über direkte nervale Verbindungen (Wallace et al., 1992). Der Locus coeruleus gehört zum sympathischen Nervensystem und ist im Hirnstamm in der Formatio reticularis lokalisiert. Er innerviert neben der Amygdala ebenfalls CRH produzierende parvozelluläre Neuronen des Nucleus paraventricularis im Hypothalamus (Petrov et al., 1994). CRH wirkt wiederum direkt auf Neurone der Amygdala und der Formatio reticularis ein (Valentino et al., 1983). Diese Regelkreise zwischen limbischen-, sympathoadrenergen- und adrenocorticalen-System scheinen eine Schlüsselrolle in der Stressverarbeitung somatosensorischer Stressoren zu spielen (Carrasco & Van de Kar, 2003).

1.1.2.1 Das Sympathoadrenerge-Stresssystem

Die Sympathikusaktivierung, getriggert durch die oben beschriebenen Regelkreise, bewirkt über den Locus coeruleus eine Ausschüttung von Noradrenalin und führt zur Sekretion von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Die Hormonsekretion des Nebennierenmarks über den Nervus splanchnicus wird durch Hypothalamus, Hirnstamm und Rückenmark vermittelt. Dieser Eingeweidenerv stimuliert ebenfalls die Biosynthese von Adrenalin aus Noradrenalin im Nebennierenmark. Die Synthese von Adrenalin erfolgt durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT). Glucocorticoide stimulieren die Transkription des

Enzyms über ein Glucocorticoid-Response-Element im Promoter des PNMT-Gens (Heinrich, 2014).

Durch die physiologische Nähe von Nebennierenrinde (als Ort der Glucocorticoidsynthese) und Nebennierenmark, können Glucocorticoide über parakrine Signaltransduktion Einfluss auf die sympathoadrenerge Stressantwort nehmen (Ehrhart-Bornstein & Bornstein, 2008). Die Sezernierung dieser Katecholamine erfolgt unmittelbar auf einen Stressor und wird auch als schnelle Stressantwort „First Wave“, die zeitlich verzögerte Cortisolausschüttung als „Second Wave“ bezeichnet. Adrenalin und Noradrenalin wirken über α - und β - Rezeptoren an unterschiedlichen Effektororganen. Zu den über Adrenorezeptoren vermittelten physiologischen Reaktionen gehören unter anderem eine Erhöhung der Herz- und Atemfrequenz sowie die Bereitstellung von Energie durch Lipolyse und Glycogenolyse. (Birbaumer & Schmidt, 2010) Diese Reaktionen ermöglichen eine gesteigerte Leistungsbereitschaft in Situationen erhöhter Anforderungen im Sinne der von Cannon beschriebenen „Fight-or-flight-Reaktion“ (Cannon, 1914).

1.1.2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

Die HHNA umfasst den Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, den Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde. Sie wird parallel, jedoch etwas langsamer als das sympathoadrenerge System, durch Impulse aus dem limbischen System aktiviert. Als Mediatoren der Achse werden Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Arginin-Vasopressin (AVP) und Adrenocorticotropes-Hormon (ACTH) sowie Corticosteroide als Endprodukt synthetisiert und sezerniert.

Die Stimulation der HHNA aus übergeordneten Zentren führt zur Freisetzung der Liberine (Releasing-Hormone) CRH und AVP aus den Neuronen des Nucleus paraventricularis (Gwinup et al., 1967; Kiss et al., 1984). Über axonalen Transport und Sezernierung in den hypophysären Portalkreislauf gelangen die Liberine in den Hypophysenvorderlappen (Carrasco & Van de Kar, 2003). Hier stimuliert CRH über CRH-Typ1-Rezeptoren und AVP über AVP-Typ1b-Rezeptoren die corticotropen Zellen zur Synthese und Freisetzung von ACTH (Bale & Vale, 2004; Roper et al., 2011). AVP hat alleine nur einen geringen Effekt auf die ACTH Produktion, jedoch potenziert es die CRH Wirkung (Gillies et al., 1982). ACTH entsteht durch proteolytische Prozessierung des Prohormons Pro-Opiomelanocortin (POMC).

POMC enthält zusätzliche Informationen für opioide Peptide (β -Endorphin, β -Lipotropin), welche mit ACTH ko-sezerniert werden (Chretien & Seidah, 1981). Über den Blutkreislauf gelangt ACTH zu den Nebennierenrinden, wo es rezeptor-vermittelt die Produktion und Ausschüttung von Cortisol fördert. Das Glucocorticoid Cortisol hat neben der Initiation vieler Prozesse (1.1.2.4) einen regulierenden Effekt auf die HHNA. Es hemmt seine eigene Synthese durch Feedbackhemmung vorgeschalteter Strukturen und hat einen regulatorischen Einfluss auf das zentrale Nervensystem (siehe 1.1.2.3.) (Herman et al., 2012).

1.1.2.3 HHNA Regulation in Ruhe und Stressantwort

Die neuroendokrine Regulation der HHNA ermöglicht durch Modulation der Hormonsekretionsrate die Aufrechterhaltung der Homöostase. Die Hormone der HHNA unterliegen in Ruhe einem zirkadianen Rhythmus, welcher durch pulsatile Ausschüttung und negative Rückkopplung entsteht.

Unter normalen Bedingungen erfolgt die größte Cortisolsekretion in den frühen Morgenstunden, mit Maximalkonzentrationen circa eine halbe Stunde nach dem Erwachen. Im Tagesverlauf sinken die Cortisolspiegel kontinuierlich bis zu ihrem Tiefpunkt in der ersten Nachthälfte (nadir) ab. (Hellman et al., 1970) Während der zweiten Nachthälfte erfolgt wiederum die größte Produktion an Cortisol, welches in den frühen Morgenstunden wiederum vermehrt sezerniert wird und der Kreislauf von vorne beginnt (Tsigos & Chrousos, 2002).

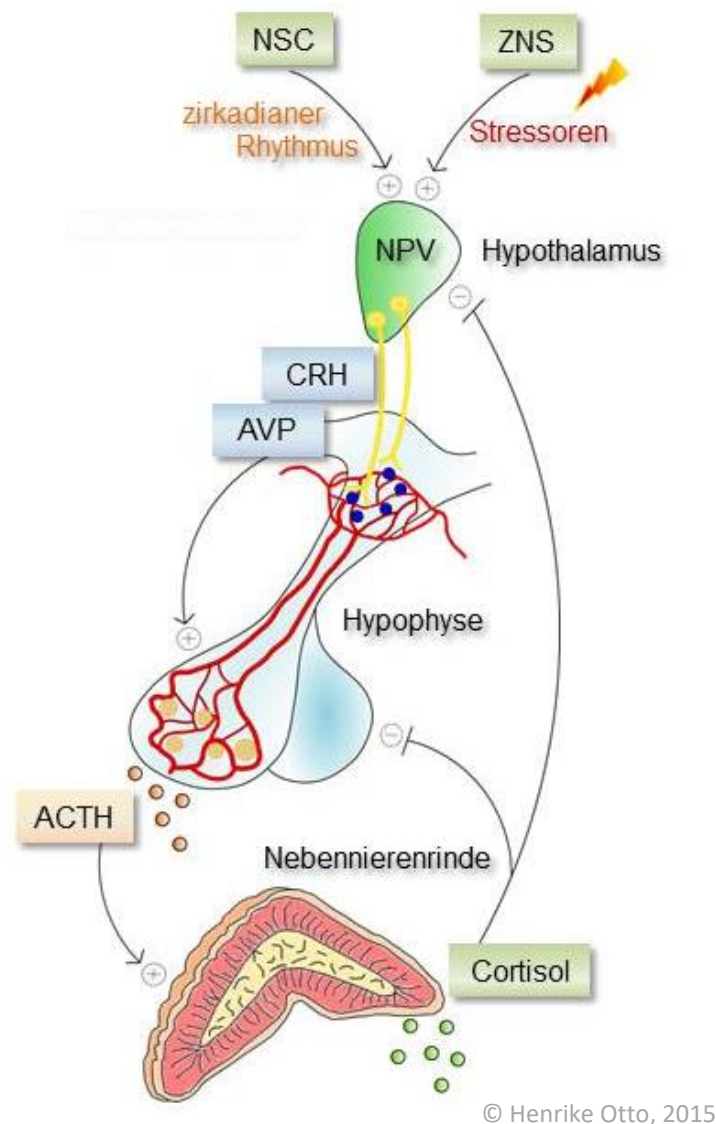
Diese beschriebene zirkadiane Rhythmik entsteht durch die pulsatile Ausschüttung der Releasinghormone CRH und ACTH, getriggert durch Impulse aus dem Nucleus suprachiasmaticus. (Hellman et al., 1970; Lightman et al., 2008). Entsprechend führt die vermehrte Cortisolsekretion, zusammen mit der langen Plasmahalbwertszeit von 60 - 90 Minuten (Beuschlein & Reinicke, 2006) zu einer Akkumulation und Steigerung der morgendlichen Cortisolamplitude um 50 - 160 % (Clow et al., 2010; Pruessner et al., 1997). Im Alter von zwei bis drei Jahren etabliert sich der zirkadiane Rhythmus vollständig und bleibt über die Lebensspanne weitgehend stabil (Kalsbeek et al., 2012). Die basale Sekretion von Cortisol in Ruhe bietet dem Organismus die nötige Grundlage um flexibel und adäquat auf Stressreize zu reagieren (Lightman et al., 2008).

Stressreize aktivieren die HHNA und führen zu einer zusätzlichen Cortisolsekretion. Diese kumuliert mit der Basiscortisolkonzentration und ist von dieser abhängig. Beispielsweise fällt die stressinduzierte Cortisolsekretion in den Morgenstunden, bedingt durch den relativ hohen Basalcortisolspiegel, niedriger als am Abend aus (Dickmeis et al., 2013; Kirschbaum & Hellhammer, 2000). Die Cortisolkonzentration erreicht ihr Maximum 10 bis 30 Minuten nach psychologischer Stressinduktion (Foley & Kirschbaum, 2010) und kehrt circa 60 bis 90 Minuten später zu ihrer Basalkonzentration zurück (de Kloet et al., 2005).

Nach stressinduziertem Cortisolexzess regulieren negative Rückkopplungsschleifen die HHNA auf ihre basale Ausgangsaktivität herunter. Cortisol hemmt sowohl die CRH-Sekretion als auch die POMC-Translation und die Ausschüttung von ACTH (Keller-Wood, M., 2015; Keller-Wood, M. E. & Dallman, 1984). Hierfür verfügt jede der Nebennierenrinde vorgeschaltete Struktur über Glucocorticoid-Rezeptoren, die der negativen Rückkopplung dienen. Neben Glucocorticoid-Rezeptoren exprimiert der Hippocampus zusätzlich Mineralocorticoid-Rezeptoren. Hypothalamus, Hypophyse, Hippocampus und Amygdala werden über den Sättigungsgrad der Rezeptoren in ihrer Aktivität beeinflusst. (Berardelli et al., 2013) Werden Hypothalamus und Hypophyse nicht von übergeordneten neuronalen Strukturen zur weiteren CRH- und ACTH-Sekretion stimuliert, gelangt die HHNA durch Feedbackhemmung zurück zu ihrem Ausgangszustand (Herman et al., 2012). Cortisol ist somit in der Lage seine eigene Sekretion durch Beeinflussung übergeordneter Zentren zu regulieren.

Das Immunsystem zeigt ebenfalls einen regulierenden Einfluss auf die Aktivität der HHNA. Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) stimulieren die Stressachse auf allen drei Ebenen und stellen eine Verbindung zwischen Stressachse und Immunsystem her (Gadek-Michalska et al., 2013; Haddad et al., 2002).

Abbildung 1: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse



NSC - Nucleus suprachiasmaticus; ZNS - zentrales Nervensystem;
 NPV – Nucleus paraventricularis; CRH - Corticotropes Releasinghormon;
 AVP - Vasopressin; ACTH - Adrenocorticotropes Releasinghormon.

1.1.2.4 Cortisol

Cortisol gehört zu den Steroidhormonen und wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften liegt es im Blutplasma in überwiegend gebundener Form vor. Unter basalen Cortisolkonzentrationen sind circa 80 % an Corticosteroid-Binding-Globulin (CBG) und 14 % an Albumin gebunden. Ungefähr 6 % der Cortisolkonzentrationen befinden sich in freier, ungebundener Form im Blutplasma, können in die Zielzelle diffundieren und dort über Rezeptoren ihre Wirkung entfalten. (Chan et al., 2013; Henley &

Lightman, 2011; Lewis et al., 2005) CBG hat eine hohe Affinität gegenüber Cortisol und bindet 80 – 90 % (Henley & Lightman, 2011). Dies führt zu einer weitgehenden Sättigung der Transcortine in Ruhe und ermöglicht eine größere Fluktuation des freien, bioaktiven Cortisols während der Stressantwort.

Die durch Glucocorticoide vermittelten Effekte werden durch zwei verschiedene Rezeptor-Typen übertragen: Den Mineralocorticoid-Rezeptor (MR; Typ 1) und den Glucocorticoid-Rezeptor (GR; Typ 2) (McEwen et al., 1986). Die intrazellulären Rezeptorvarianten beeinflussen als Liganden-gesteuerte Transkriptionsfaktoren, nach Dimerisierung im Zellkern, die Transkription bestimmter Gene (de Kloet et al., 2005; Joëls et al., 2008). Ein schneller, nicht-genomischer Effekt von Glucocorticoiden soll über membrangebundene Rezeptoren eine direkte Wirkung auf zytoplasmatische Proteine und Lipide der Membranen aufweisen (Haller et al., 2008; Tasker & Herman, 2011). Die variierenden Effekte von Cortisol sind der unterschiedlichen Verteilung der Rezeptortypen in Körper und Gehirn sowie ihrer unterschiedlichen Affinität zu Cortisol geschuldet. Der MR hat seine höchste Konzentration in Hippocampus und Amygdala. Der GR ist ubiquitär in jeder Zelle des Körpers und im gesamten Gehirn vertreten. (De Kloet et al., 1998) Da der MR gegenüber dem GR eine 6 bis 10-fach höhere Affinität für Cortisol besitzt, sind bei niedrigen Cortisolkonzentrationen etwa 90 % der MR und nur 10 % der GR besetzt. Bei höheren Cortisolspiegeln (morgens oder während der Stressantwort) ist der MR vollständig gesättigt und der GR zu 67 – 74 % besetzt. (Lupien et al., 2007)

Durch die Glucocorticoid-Rezeptoren vermittelt, reguliert Cortisol wichtige Intermediärstoffwechsel und moduliert Immunreaktionen. Cortisol fördert den Glukosemetabolismus durch Induktion der Enzyme der Gluconeogenese in der Leber und sorgt so für die Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels (Exton, 1979). Das katabole Hormon stimuliert den Proteinabbau und die Lipolyse (Gathercole et al., 2011). Eine permissive Wirkung zeigt es auf das Herz-Kreislauf-System, indem es die Katecholaminwirkung unterstützt. Dies führt zu Vasokonstriktion und inotropen Effekten. (Yang & Zhang, 2004)

Cortisol wirkt zudem antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Es hemmt unter anderem die Produktion von Zytokinen, die Leukozyten Migration und die Funktion von Lymphozyten (Dhabhar et al., 2012; Herold et al., 2006). Über Bindung an den MR hat Cortisol ebenfalls einen Einfluss auf den Wasser- und Elektrolythaushalt (Schmidt, 2011). Durch das ubiquitäre Vorkommen der Glucocorticoid-Rezeptoren

zeigt Cortisol weitere Effekte: Beispielsweise Hemmung der Osteoklasten, Förderung der Adrenalin synthese durch Einfluss auf die Aktivität der PNMT (siehe 1.1.2.1), Regulierung der Surfactant-Biosynthese und viele mehr (Köhrle et al., 2014; Seibel et al., 2013).

Cortisol hat eine Halbwertszeit von circa 60 - 90 Minuten und wird primär in der Leber metabolisiert und abgebaut (Beuschlein & Reinicke, 2006). Freie und konjugierte Glucocorticoide werden mit der Galle über den Darm ausgeschieden. Ein Großteil, der über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbierten Glucocorticoide, wird über die Nieren eliminiert. (Peterson, R. E. et al., 1957; Schweizer et al., 2014) Die ausgeschiedene Cortisolmenge im Urin kann zur Messung des Cortisolspiegels herangezogen werden. Des Weiteren kann Cortisol neben dem Blutplasma auch aus dem Speichel bestimmt werden. Durch passiven Transport gelangt freies Cortisol in den Speichel, welches im Wesentlichen den ungebundenen Anteil der Blutplasmacortisolkonzentration widerspiegelt. (Kirschbaum & Hellhammer, 1994) Lediglich die Metabolisierung von Cortisol durch das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase in seine biologisch inaktive Form Cortison lässt die Cortisolwerte im Speichel geringfügig niedriger ausfallen (Kirschbaum & Hellhammer, 1989). Diese Korrelationen zwischen Blutplasma- und Speichelcortisolwerten konnte nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Jugendlichen, Kindern und Neugeborenen nachgewiesen werden (Gunnar et al., 1989; Negrao et al., 2004; Woodside et al., 1991).

Eine neue Methode zur Analyse der Cortisolkonzentrationen bietet die Steroidbestimmung aus Fingernägeln. Diese Analyse methode ermöglicht den Nachweis akkumulierter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum. Endogene Hormone gelangen durch passive Diffusion aus den Kapillaren in die Nagelmatrix und werden während der Keratinisierung in die Nagelplatte eingeschlossen (de Berker et al., 2007). Signifikante positive Korrelationen ($r = .45$, $p < .05$) konnten zwischen Speichel-Cortisolkonzentrationen und den 5 Monate später gewonnenen Fingernagel-Cortisolkonzentrationen hergestellt werden (Izawa et al., 2015). Zudem konnte die Höhe der Dehydroepiandrosteron-Konzentrationen (DHEA), gemessen aus Fingernägeln, mit erhöhter Stressbelastung in Verbindung gebracht werden. Die Fingernagel DHEA-Konzentrationen eines Studentenkollektivs zeigten sich während anstrengender Studienphasen signifikant erhöht ($p = .0002$) gegenüber weniger anstrengenden Phasen. Cortisol zeigte in dieser Untersuchung

einen numerischen positiven Zusammenhang, der sich jedoch nicht als signifikant erwies ($p = .256$) (Warnock et al., 2010). Des Weiteren konnte die Höhe der DHEA-Konzentrationen von Säuglingen, aus in utero angelegten Fingernägeln, mit der Häufigkeit der stressvoll erlebten Ereignisse ihrer Mütter assoziiert werden. Die DHEA-, jedoch nicht die DHEA-S-Konzentrationen (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) zeigten in diesem Zusammenhang signifikant Gruppenunterschiede ($p = .018$). (Tegethoff et al., 2011). Diese Zusammenhänge legen nahe, dass die Bestimmung von Stresshormonen aus der Nagelplatte eine Beurteilung von Hormonkonzentrationen und Stresserleben zu einem zurückliegenden Zeitpunkt ermöglicht.

1.1.2.5 Indizes des Cortisoltagesprofils

Dysregulationen im zirkadianen Cortisoltagesprofil konnten sowohl mit somatischen- als auch psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden (Deuschle et al., 1997; Pruessner, M. et al., 2003; Sephton et al., 2013). Zur besseren Beurteilung der Funktion oder Dysfunktion des zirkadianen Rhythmus können aus dem gemessenen Cortisoltagesprofil verschiedene Indizes extrahiert werden. Zu den am häufigsten verwendeten Indizes zählen die „Cortisol Awakening Response“ (CAR), der „Cortisol decline“ respektive „Cortisol slope“ und die „Area under the curve with respect to the ground“ (AUCg).

Die CAR spiegelt den morgendlichen Anstieg der Cortisolkonzentration zwischen Erwachen und Erreichen der Maximalkonzentration circa 30-45 Minuten später wider und ist mit einem Mindestanstieg von 2,5 nmol/l definiert (Wust et al., 2000). Unter normalen Bedingungen steigt die Cortisolkonzentration in dieser Periode um 50 - 160 % an (Clow et al., 2010; Pruessner et al., 1997) und scheint relativ unbeeinflusst von Zeitpunkt des Aufwachens, Schlafdauer, Alter oder Nikotinkonsum zu sein (Wust et al., 2000).

Die mathematische Abbildung der CAR kann sowohl über die Steigung der Geraden als auch über die Fläche unter der Kurve erfolgen. Ersteres wurde in der vorliegenden Arbeit als Berechnungsgrundlage des morgendlichen Cortisolanstiegs verwendet.

Die Bedeutung der CAR ist nicht vollständig geklärt, sie scheint jedoch durch wahrgenommene Stressbelastung oder psychiatrische Störungsbilder, insbesondere

depressiver Symptomatik, beeinflusst zu werden (Clow et al., 2004). So konnten in mehreren Studien signifikante Zusammenhänge zwischen erhöhter CAR und Major Depression in nicht-schwangeren Populationen hergestellt werden. Diese Assoziationen wurden sowohl bei aktuellen als auch stattgehabten Episoden gefunden. (Pruessner, M. et al., 2003; Rhebergen et al., 2015; Vreeburg et al., 2009) Während der Schwangerschaft bleibt die CAR erhalten und kann als Marker zur Bewertung des Stresserlebens und dessen Auswirkung auf die kindliche Entwicklung herangezogen werden (de Weerth & Buitelaar, 2005a).

Die Studienlage zu Alterationen der CAR in Abhängigkeit von Stresserleben und psychiatrischen Erkrankungen bei Schwangeren ist rar. Im Gegensatz zur nicht-schwangeren Population konnten zwischen erhöhter CAR und Depression in der Schwangerschaft keine Zusammenhänge hergestellt werden (Hellgren et al., 2013; Shea et al., 2007). Depressive Schwangere zeigten im Gegenteil in einer Studie geringere morgendliche Cortisolspiegel als gesunde Schwangere (O'Connor, T. G. et al., 2014). Eine Erhöhung der CAR konnte wiederum mit Erfahrungen des sexuellen Missbrauchs in der Kindheit und einem geringen familiären Rückhalt der Schwangeren assoziiert werden (Bublitz et al., 2014).

Zur Beurteilung der Cortisol-Konzentrationsschwankungen im Tagesverlauf, hat man sich den Cortisol decline oder Cortisol slope zu Nutze gemacht. Er bildet den Rückgang der Cortisolkonzentration im Tagesverlauf ab und ist als Differenz zwischen morgendlicher und abendlicher Cortisolkonzentration definiert. Dabei wird ein negativer decline, der Abfall der Cortisolkonzentration am Abend unter den morgendlichen Wert, als Indikator für eine gesunde Funktion der HHNA angesehen. Ist der Cortisol decline abgeflacht oder positiv, so ist von einer Dysfunktion der HHNA auszugehen. Hierzu konnte ein abgeflachtes Cortisoltagesprofil mit depressiver Symptomatik respektive Major Depression bei Frauen assoziiert werden. (Jarcho et al., 2013) Diese Assoziationen zeigten sich sowohl bei stattgehabter als auch aktueller depressiver Symptomatik (Doane et al., 2013) und konnten ebenfalls bei Schwangeren, die unter Depression leiden, nachgewiesen werden (O'Connor, T. G. et al., 2014).

Ein dritter Index zur Beurteilung der Cortisolsekretion stellt die „Area under the curve“ (AUC) dar. Sie ist als Fläche unter der Funktion der Cortisolkonzentration über einen bestimmten Zeitraum definiert und wird verwendet, um die Menge des sezernierten Cortisols abzuschätzen. Es haben sich zwei Methoden zur Berechnung der AUC

etabliert, welche jeweils einen anderen Informationsgehalt abbilden. Während die „Area under the curve with respect to the ground“ (AUCg) zur Abschätzung der absoluten Menge des sezernierten Cortisols dient, untersucht die „Area under the curve with respect to increase“ (AUCi) die Änderungen respektive den Anstieg der Cortisolkonzentration über die Zeit. Beide Formeln berechnen die Fläche unter der Kurve durch die Trapezregel. Dabei wird die zu berechnende Fläche in Teiltrapeze aufgeteilt, die einzelnen Flächen der Trapeze berechnet und zur Gesamtfläche aufaddiert. Die Gesamtfläche ergibt die AUCg. Aus dieser kann die AUCi abgeleitet werden, indem die Fläche zwischen Nulllinie und erstem Messwert für jeden Zeitpunkt subtrahiert wird. Da die Basalfläche unberücksichtigt bleibt, liegt der Fokus der AUCi-Berechnung auf der Änderung der Cortisolkonzentration über der Zeit. (Pruessner, J. C. et al., 2003) Signifikante Assoziationen zwischen Änderungen der AUC und Depression bei schwangeren und nicht schwangeren Individuen konnten bisher selten hergestellt werden (Hellgren et al., 2013; Richter et al., 2012).

1.2 Schwangerschaft

Jede Schwangerschaft erfordert eine Reihe von adaptiven Veränderungen und stellt eine große Herausforderung für den Organismus dar. Physiologische, anatomische und psychische Anpassungen müssen in einem kurzen Zeitraum stattfinden und bewältigt werden. Diese progressiven Veränderungen sind notwendig, um den Anforderungen der kindlichen Entwicklung und des Geburtsvorganges gerecht zu werden. Die Adaptationsvorgänge betreffen neben den Genitalorganen und deren unmittelbaren Umgebung den gesamten Organismus (Moya et al., 2014). Herzkreislaufsystem, Nieren- und Lungenfunktion sowie endokrine Organe und Hormonhaushalt reagieren flexibel auf die Schwangerschaft und adaptieren sich an die physiologische Mehrbelastung (Carlin & Alfirevic, 2008; Chandra et al., 2012). Sowohl hämodynamische als auch endokrine Anpassungsmechanismen lassen sich bereits in der Frühschwangerschaft feststellen. Dies lässt eher auf eine hormonale regulatorische Komponente der fetoplazentaren Einheit, als auf eine Reaktion des Organismus auf den gesteigerten Bedarfs des Feten schließen. (Clapp et al., 1988) Der adaptierte Organismus stellt die Grundlage für schwangerschaftsspezifische Erkrankungsrisiken dar und reagiert verändert auf Stressoren und Krankheiten. Das Verständnis dieser Anpassungsvorgänge ist Voraussetzung, um physiologisch

sinnvolle von pathologisch krankhaften Veränderungen zu unterscheiden und rechtzeitig auf maladaptive Veränderungen reagieren zu können.

1.2.1 Schwangerschaftsspezifische Adaptation der HHNA

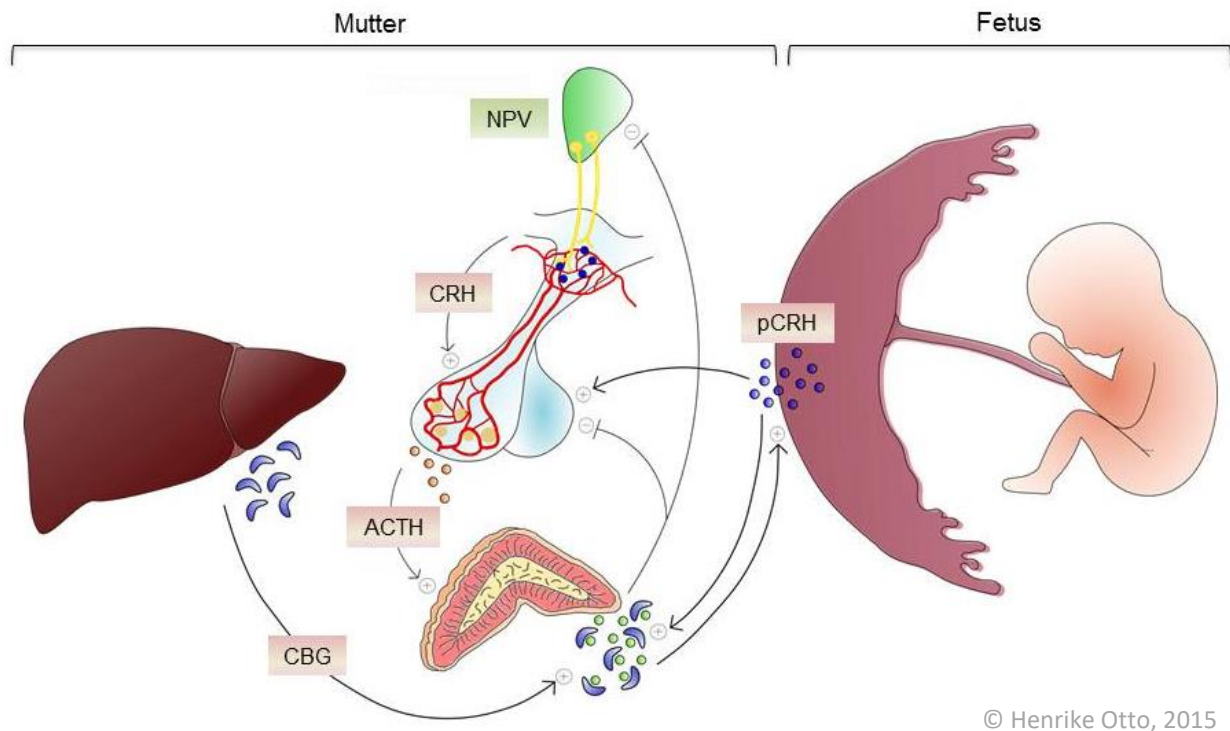
Während der Schwangerschaft entsteht ein neues endokrines Organ: die Plazenta. Sie beeinflusst durch ihre Hormonsekretion alle endokrinen Drüsen des Körpers in ihrer Funktion. Die Hypophyse vergrößert sich während der Schwangerschaft auf das 2 bis 3-fache (Elster et al., 1991). Dabei wird die Größenzunahme hauptsächlich durch die östrogeninduzierte Hypertrophie der lactotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) bedingt. (Dinc et al., 1998) Beeinflusst durch die endokrinen Aktivitäten der Plazenta ändert sich die hypophysäre Hormonausschüttung. Während die Sekretionsrate von Prolaktin und ACTH progredient ansteigt, kommt es zu einer Sekretionshemmung von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH) und somatotropem Hormon (STH) (Feldt-Rasmussen & Mathiesen, 2011). Das humane plazentare Lactogen (HPL) hemmt die sekretorische Wirkung von Prolaktin im Verlauf der Schwangerschaft. Zusätzlich beeinflusst es den plazentaren Flüssigkeitstransfer und somit den fetalen Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt. (Voogt et al., 2001)

Eine gesteigerte Sekretion der Hormone des Hypophysenhinterlappens (HHL), wie Oxytocin, konnte nicht nachgewiesen werden (Fuchs et al., 1984). Bereits bekannt ist die Beteiligung von Oxytocin an Geburtsvorgang und Laktation (Renfrew et al., 2000; Russell et al., 2003). Gleichzeitig soll es der Verhaltensadaptation bezüglich Schwangerschaft und Mutter-Kind-Beziehung dienen (Galbally et al., 2011; Strathearn, 2011). Neuere Untersuchungen zeigen zusätzlich einen Zusammenhang zwischen erniedrigten Oxytocinspiegeln und erhöhtem Risiko für postpartale Depressionen (Kim et al., 2013; Skrundz et al., 2011).

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu einem progredienten Anstieg von CRH. Konsekutiv erhöhen sich ACTH- und Cortisolspiegel. Gegenüber dem nicht-schwangeren Zustand steigt Cortisol während des zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft bis auf das 2 bis 3-fache an (Jung et al., 2011). Dieser enorme Anstieg wird zum Großteil durch die CRH-Produktion von Plazenta, Dezidua und der fetalen Membranen verursacht (Smith, R., 2007). Zwischen zweitem und drittem

Trimenon kommt es zu einem 3-fachen Anstieg der plazentaren CRH-Konzentrationen. Der überwiegende Anteil des plazentaren CRHs wird in den mütterlichen Kreislauf sezerniert. (Campbell et al., 1987) Dort stimuliert es die maternale HHNA zur Steigerung der ACTH Produktion. Getriggert durch die steigenden ACTH-Konzentrationen und gepaart mit der direkten Wirkung des plazentaren CRHs auf die Nebennierenrinde, kommt es zur vermehrten Cortisolsekretion. Geschlossen wird diese Reaktionsschleife wiederum durch den stimulierenden Einfluss des maternal sezernierten Cortisols auf die plazentare CRH-Produktion, die im Gegensatz zum Hypothalamus keiner negativen Feedbackhemmung durch Cortisol unterliegt (King et al., 2001; Kramer et al., 2013; Robinson et al., 1988). Dieser Kreislauf positiver Rückkopplungsschleifen bewirkt den kontinuierlichen Cortisolanstieg im Verlauf der Schwangerschaft mit Peak im dritten Trimenon (Mastorakos & Ilias, 2003; Robinson et al., 1988; Wadhwa et al., 1997). Nach Erreichen der Maximalkonzentrationen in der 34. SSW kommt es bis zur Geburt zu einem stetigen Abfall der CRH- und ACTH-Spiegel und konsekutiv der Cortisolkonzentrationen (Emanuel et al., 1994; Winters et al., 1974).

Zusätzlich trägt der östrogeninduzierte Anstieg des hepatisch produzierten Cortisol bindenden Globulins (CBG) zu den erhöhten Cortisolkonzentrationen im maternalen Serum bei. (Chan et al., 2013; Qureshi et al., 2007) Die hohen Cortisolkonzentrationen im Plasma hemmen zunehmend die hypophysäre CRH-Produktion bei gleichzeitig erhaltener zirkadianer Sekretionsrhythmik der HHNA. (Entringer et al., 2011; Entringer et al., 2010; Kirschbaum & Hellhammer, 1994) Hierdurch erfolgt eine Desensibilisierung der HHNA sowohl auf physische als auch auf psychische Stressreize und eine daraus resultierende gedämpfte Stressantwort. (de Weerth & Buitelaar, 2005b; Kammerer et al., 2002; Lindsay & Nieman, 2005)

Abbildung 2: Schwangerschaftsspezifische Adaptation der HHNA

NPV - Nucleus paraventricularis; CRH - Corticotropes Releasinghormon; ACTH - Adrenocorticotropes Releasinghormon; CBG - Cortisol bindendes Globulin; pCRH - plazentares CRH.

Die physiologische Cortisolerhöhung gegen Ende der Schwangerschaft ist ein notwendiger Mechanismus für die fetale Entwicklung und verläuft in der Spätschwangerschaft parallel zur fetalen Organreifung (Liggins, 1974; Smith, I. D. & Shearman, 1974). In Tiermodellen konnten ab Mitte der Schwangerschaft in nahezu allen fetalen Geweben wie Plazenta, fetalen Membranen und dem zentralen Nervensystem der Feten die Expressierung von Glucocorticoidrezeptoren (GR) nachgewiesen werden (Cole et al., 1995; Sanchez et al., 2000). In geringeren Konzentrationen konnten ab der Spätschwangerschaft zusätzlich Mineralocorticoidrezeptoren (MR) in diesen Geweben gefunden werden (Brown et al., 1996). Cortisol spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation von Wachstum, Organentwicklung, (Matthews, 2000) und Ausreifung des zentralen Nervensystems (Sandman et al., 2012). Es hat einen direkten Einfluss auf die Nebennieren- und Lungenentwicklung (Liggins & Howie, 1972; Smith, I. D. & Shearman, 1974). Zusätzlich trägt es zur Reifung des Herzens (Feng et al., 2013; Wintour, 2006), des Gastrointestinaltraktes (Bortolin et al., 2011) und der Nieren bei (Singh et al., 2012; Zanardo et al., 1990).

Dieser organreifende Effekt wird sich schon seit langem in der pränatalen Lungenreife zu Nutze gemacht. Bei drohender Frühgeburt, definitionsgemäß vor Vollendung der 37. SSW, fördert eine pränatale Verabreichung synthetischer Glucocorticoide die Surfactantsynthese. Die Unterstützung der Lungenreifung des ungeborenen Kindes zwischen der 24. und 34. SSW führt zu einer relativen Risikoreduktion des „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) um 66 % und der damit verbundenen Mortalität um 69 % (Roberts & Dalziel, 2006; Surbek et al., 2012). Auf der anderen Seite scheint die pränatale Steroidgabe auch negative Effekte für das Kind zu haben. So kommt es zu Modifizierung der Herzfrequenz (Subtil et al., 2003), des Immunsystems (Diepenbruck et al., 2013) und der fetalen HHNA mit Auswirkungen auf Verhalten und Stressantwort (Kapoor et al., 2008). Neuere Studien konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen antenataler Glucocorticoidgabe und langanhaltenden HHNA-Dysregulationen herstellen (Alexander et al., 2012; Waffarn & Davis, 2012). Dosis, Anzahl und Zeitpunkt der pränatalen Steroidgaben scheinen entscheidend für die negativen Auswirkungen zu sein. So weisen multiple Betamethasongaben, verglichen zu Einzeldosen, Zusammenhänge mit fetaler Wachstumsretardierung auf (Banks et al., 1999).

Neben der Beeinflussung der fetalen Entwicklung hat die erhöhte maternale Cortisolkonzentration vermutlich regulatorische Effekte auf die plazentare Durchblutung und die Nährstoffversorgung des Feten. Beispielsweise trägt Cortisol durch gesteigerte Substratmobilisation für die hepatische Gluconeogenese zur Erhöhung der Glucosespiegel bei (Reynolds et al., 2003). Gleichzeitig moduliert es den Tonus uteriner Gefäße und verbessert so die plazentare Durchblutung (Chang & Lubo, 2008; Jensen et al., 2005). Plazentares CRH zeigt eine synergistische Wirkung auf die Regulierung utero-plazentarer Gefäße (Clifton et al., 1994). Die ansteigenden plazentaren CRH-Konzentrationen gegen Ende der Schwangerschaft scheinen des Weiteren die Dauer der Gestation sowie die Einleitung von Wehen und Geburt zu regulieren (McLean et al., 1995; Sandman et al., 2006). In einigen Studien wurden hierzu Assoziationen zwischen erhöhten CRH-Spiegeln und komplizierten Geburtsverläufen gefunden. Gegenüber unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen waren erhöhte CRH-Konzentrationen in diesen Untersuchungen mit frühzeitigen Wehen, schwangerschaftsbezogenem Bluthochdruck und Präeklampsie assoziiert (Hobel et al., 1999; Hogg et al., 2013; Wadhwa et al., 2001). Diese Daten legen

nahe, dass intrauteriner Stress die Geburt verfrüht einleiten kann und so geringe Geburtsgewichte begünstigt werden (Thomson, 2013).

Mit Beendigung der Schwangerschaft fallen die CRH-, ACTH- und Cortisol-Konzentrationen kontinuierlich ab, bis sie das Ausgangsniveau des nicht-schwangeren Zustandes erreicht haben (Kirschbaum & Hellhammer, 1989).

1.2.2 Entwicklung der endokrinen Funktion des Feten

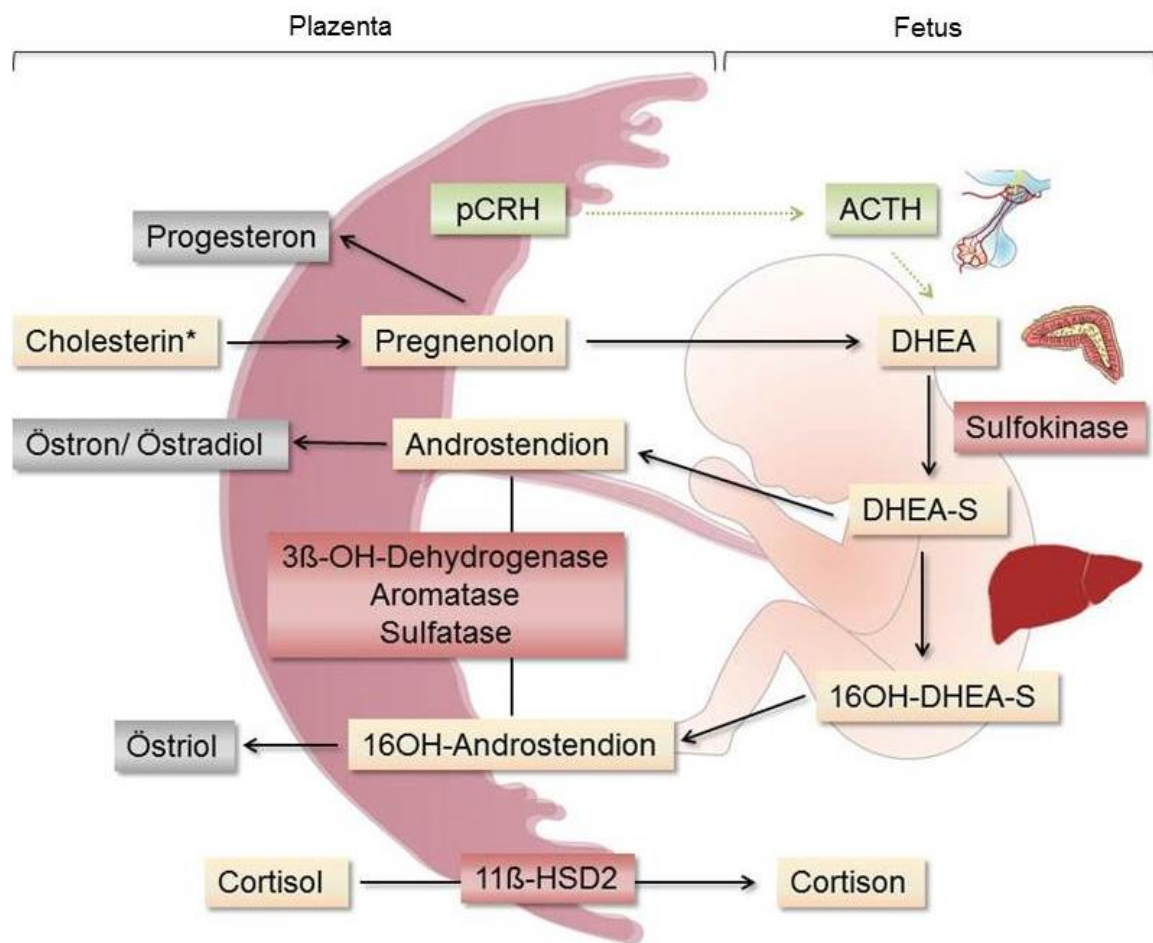
Die morphologische Entwicklung der Hypophyse und des Hypothalamus beginnt bereits in der 3. SSW und ist ab circa der 15.-20. Woche funktionell voll ausgebildet (Kota et al., 2013). Die regulierenden Rückkopplungsmechanismen scheinen zwischen der 20.-24. Woche ihre Funktion aufzunehmen. ACTH zur Stimulierung der fetalen Nebennierenrinde (NNR) wird bereits um die 11. SSW herum von der Hypophyse freigesetzt. (Torrealdy et al., 2000; Wildt & Licht, 2014) Die sich entwickelnde NNR des Fetus differenziert sich ab der 8. SSW in zwei Zonen. Einer inneren fetalen Zone für die Vorstufensynthese der Schwangerschaftsöstrogene und einer schwach ausgeprägten Erwachsenenzone zur Produktion von Cortisol. Die fetale Zone nimmt bis zu 80 % des Gesamtvolumens ein, erreicht ihr Maximum um die 18. SSW und bildet sich im 1. Lebensjahr zurück. (Bocian-Sobkowska, 2000; Pasqualini, 2005) Aufgrund seines nicht vollständig ausgebildeten Enzymbesatzes, ist der Fetus nicht in der Lage alle Syntheseschritte der Steroidbiosynthese durchzuführen. Die enge Interaktion zwischen Fetus und Plazenta in einer Funktionseinheit ermöglicht durch unterschiedliche Stoffwechselleistungen in den einzelnen Kompartimenten die Produktion vollfunktionsfähiger Steroide. Diese gemeinsame Stoffwechselleistung wurde durch den Begriff fetoplazentare Funktionseinheit geprägt (Diczfalusy, 1964).

Die Stimulation der fetalen NNR zur Produktion von Corticosteroiden und der Östrogenvorstufen Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) erfolgt durch ACTH aus der fetalen Hypophyse sowie durch plazentares CRH (Challis et al., 2000; Kota et al., 2013; Sirianni et al., 2005). Im Kompartiment des Fetus werden überwiegend biologisch wenig aktive Δ^5 -Steroide (wie DHEA) gebildet und mittels des Enzyms Sulfokinase, durch Konjugation eines Sulfatrestes (DHEA-S), inaktiviert und wasserlöslich gemacht (Klak et al., 2003; Wildt & Licht, 2014). Auf diese Weise kann sich der Fetus vor zu hohen aktiven

Steroidkonzentrationen schützen. Die gebildeten Vorstufen DHEA, DHEAS und das in der Leber hydroxylierte 16 α -Hydroxy-DHEAS gelangen in die Plazenta, die gegenüber dem Fetus den nötigen Enzymbesatz (z.B. Sulfatase, 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und Aromatase) besitzt, um die Vorstufen in aktive Östrogene umzuwandeln. (Ishimoto & Jaffe, 2011; Rainey et al., 2004) Die Produktion der Schwangerschaftsöstrogene (Östron, Östradiol, Östriol) ist folglich eine Gemeinschaftsleistung der fetoplazentaren Einheit und führt zu den ansteigenden Östrogenkonzentrationen in Urin und Blut der Schwangeren (Pasqualini, 2005). Das Zusammenspiel der fetoplazentaren Einheit konnte bei der Zuführung exogener Glucocorticoide verdeutlicht werden. Die Verabreichung von plazentagängigen Glucocorticoiden, beispielsweise zur exogenen Lungenreife, führte zu einer Suppression des fetalen ACTHs und einem folgenden abrupten Östrogenabfall (Wildt & Licht, 2014).

Neben der Östrogenproduktion ist die Plazenta während der Schwangerschaft auch der Hauptproduktionsort von Progesteron. Seine Vorstufe Cholesterin wird dazu hauptsächlich aus dem mütterlichen Kreislauf extrahiert, da die Plazenta nicht zur de-novo Synthese von Cholesterin aus Acetat in der Lage ist. (Diczfalusy, 1964; Tulchinsky & Hobel, 1973) Sezerniert wird Progesteron nach seiner Synthese sowohl in den mütterlichen als auch in den fetalen Kreislauf und liegt dort zu mehr als 90 % an CGB gebunden vor (Pasqualini, 2005). Der Fetus benötigt Progesteron als Vorstufe zur Synthese von Gluco- und Mineralocorticoiden, da er aufgrund der fehlenden Δ^5 - Δ^4 -Isomerase und 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase selbst nicht in der Lage ist Δ^4 -Steroide zu bilden (Torrealday et al., 2000). Die „de-novo“ Synthese von Glucocorticoiden durch den Fetus ist aufgrund der Unreife der fetalen NNR nicht vor der 23. SSW möglich und ist häufig erst ab der 30. SSW nachweisbar (Mesiano & Jaffe, 1997). Der Fetus ist aus diesem Grund trotz schützender plazentarer Enzyme primär von der mütterlichen Cortisolkonzentration abhängig (siehe 1.3.2.1).

Abbildung 3: Fetoplazentare Einheit



© Henrike Otto, 2015

pCRH – plazentares Corticotropes Releasinghormon; ACTH - Adrenocorticotropes Releasinghormon; DHEA – Sehydroepiandrosteron; DHEA-S – Dehydroepiandrosteronsulfat; 11β-HSD2 – 11β Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2.

1.2.3 Psychosoziale Stressbelastung in der Schwangerschaft

Nicht nur auf organischer, sondern auch auf emotionaler Ebene sind im Zeitraum der Gestation große Anpassungsleistungen nötig. Die Schwangere muss sich in kurzer Zeit auf das lebensverändernde Ereignis der Geburt vorbereiten und die neue Rolle als Mutter in ihrem Persönlichkeitskonzept und Alltagsleben integrieren. Hierbei kann es während der Schwangerschaft zu erheblichen Sorgen, Ängsten bis hin zu depressiven Episoden kommen. Insgesamt begünstigen diese emotionalen Zustände, zusammen mit negativen Lebensereignissen und hoher Arbeitsbelastung, das Erleben von psychosozialen Stress und können somit die Gesundheit des Kindes gefährden. Ressourcen wie individuelle Bewältigungsstrategien und soziale Unterstützung beeinflussen das Ausmaß des wahrgenommenen Stresses.

1.2.3.1 Peripartale psychische Stressbelastungen

Psychische Stressbelastungen während der Schwangerschaft und rund um die Geburt sind keine Seltenheit. Die Prävalenzen pränataler Depressionen variieren in ihren Angaben zwischen 8,5 – 11 % und 10 – 16 % (Andersson et al., 2003; Heron et al., 2004). In einer systematischen Evaluation lagen die einzelnen Prävalenzen im 1. Trimenon bei 7,4 %, im 2. Trimenon bei 12,8 % und im 3. Trimenon bei 12,0 % (Bennett et al., 2004). Postpartale Depressionen treten mit einer geschätzten Prävalenz von 13 – 19 % auf (O'Hara & McCabe, 2013). Eine weitere häufige peri- und postnatale Emotion stellt Angst dar. Durchschnittlich 5 – 8 % der Schwangeren erfüllen die Kriterien einer Angststörung (Ross & McLean, 2006). Schwangerschaftsspezifische Ängste beziehen sich insbesondere auf Ängste über die Gesundheit und das Wohlbefinden des ungeborenen Kindes und über den Verlauf der Geburt (Huizink et al., 2004). Angst und Depression sind häufige komorbid und können pränatal auch unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes negative Auswirkungen auf das Ungeborene und auf die seelische Gesundheit der Mutter postpartal haben (Dunkel Schetter, 2011). In Anlehnung hierzu haben Frauen mit pränatalen depressiven Episoden ein 2,4-fach erhöhtes Risiko eine postpartale Depression zu entwickeln (Elisei et al., 2013; Faisal-Cury & Menezes, 2012). Neben vorangegangenen depressiven Episoden, stellen Ausmaß der wahrgenommenen Stressbelastung, geringe finanzielle Mittel und mangelnde soziale Unterstützung während der Schwangerschaft weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer postpartalen Depression dar (O'Hara & McCabe, 2013). Sowohl mütterliche prä- als auch postpartale Depressionen sind mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit für depressive Symptome der Nachkommen im jungen Erwachsenenalter assoziiert (Raposa et al., 2013). Maternale Ängstlichkeit in der Spätschwangerschaft konnte zudem mit gehäuften Auffälligkeiten sowohl auf behavioraler als auch emotionaler Ebene bei 47 und 81 Monate alten Kindern assoziiert werden (O'Connor, T. G. et al., 2003). Die Auswirkung der pränatalen psychosozialen Stressbelastung auf den Geburtsausgang und die seelische Gesundheit der Nachkommen wird unter 1.3.3.1 und 1.3.4 erläutert.

1.2.3.2 Peripartale psychische Stressbelastungen und ihre Auswirkungen auf die Cortisolkonzentration

Die Übereinstimmung von psychologischen Stressmaßen mit biologischen Stressmarkern liefert in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur kontroverse Ergebnisse. Einige Studien konnten hierzu Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der psychischen Stressbelastung und der Höhe der Cortisolkonzentrationen herstellen. So könnten beispielsweise signifikant positive Korrelationen zwischen negativer Stimmung und hoher Arbeitsbelastung in der Schwangerschaft mit der Höhe des Speichelcortisols gefunden werden (Giesbrecht et al., 2012; Van Dijk et al., 2012). Passend hierzu konnte das Erleben erwünschter, respektive positiv bewerteter Lebensereignisse mit niedrigeren Glucocorticoidspiegeln im Speichel assoziiert werden (Pluess et al., 2012). Gleichzeitig zeigten solche Lebensereignisse eine protektive Wirkung auf die Entstehung postpartaler Depressionen (Elisei et al., 2013). Auch unterstützende Einflüsse von außen konnten ihren Effekt auf die biologische Stressantwort zeigen. Die Höhe der Cortisolkonzentrationen im Speichel korrelierte hierbei negativ mit dem Ausmaß an erfahrener sozialer Unterstützung (Giesbrecht et al., 2013).

Im Gegensatz hierzu konnten andere Studien keinen beeinflussenden Effekt der Stimmungslage oder psychischen Stressbelastungen auf die Höhe der Stresshormone feststellen (Figueiredo & Costa, 2009; Harville et al., 2009; Richter et al., 2012). So waren Symptome pränataler Depressionen respektive Ängste zwar signifikant positiv mit dem Ausmaß wahrgenommener Stressbelastung korreliert, jedoch nicht mit der Höhe der Stresshormone im Plasma assoziiert (Salacz et al., 2012). Auch das angegebene Wohlbefinden und das psychosoziale Stresserleben der Mutter in der 2. Hälfte der Schwangerschaft zeigte in einer Untersuchung keinen Einfluss auf die Höhe der Saliva-Cortisolspiegel (Voegtline et al., 2013).

Insgesamt scheint die Intensität der wahrgenommenen Stressbelastung nicht in jedem Fall mit der Höhe des biologischen Stressmaßes übereinzustimmen.

1.2.3.3 Protektive Faktoren gegenüber der psychischen Stressbelastung

Den negativen Einflüssen psychosozialer Stressbelastung während der Schwangerschaft stehen einige protektive Ressourcen gegenüber. Neben individuellen Bewältigungsstrategien können unterstützende Faktoren von außen zur Stressbewältigung beitragen. Hierbei spielt eine zufriedenstellende und unterstützende Beziehung zum Partner eine entscheidende Rolle. Schwangere in unterstützenden Beziehungen zeigen ein geringeres Stresserleben und weniger Ängste bezüglich Schwangerschaft und Geburt (Rini et al., 2006). Die erlebte effektive Unterstützung durch den Partner während der Schwangerschaft scheint zudem die Auswirkung von psychosozialen Stress auf die Cortisolkonzentrationen zu moderieren. Giesbrecht und Kollegen konnten die „puffernde“ Wirkung der sozialen Unterstützung auf den Einfluss des psychosozialen Stresses bezüglich der Cortisolspiegel zeigen. Psychosozialer Stress und die Höhe der gemessenen Cortisolkonzentrationen in Saliva korrelierten positiv miteinander. Die Varianz der Cortisolspiegel bei unterschiedlich hoher Stressbelastung konnte durch eine hohe wahrgenommene Unterstützung durch den Partner reduziert werden. Frauen mit besonders hoher wahrgenommener Unterstützung während der Schwangerschaft zeigten eine Reduktion des Effekts von Distress auf Cortisol um 50,4 %. Analog hierzu führte eine geringe soziale Unterstützung um einen Anstieg des Effekts auf das 2,3-fache. (Giesbrecht et al., 2013) Zusätzlich konnten positive Lebensereignisse mit geringeren morgendlichen Cortisolspiegeln bei Schwangeren assoziiert werden (Pluess et al., 2012).

Frauen in supportiv erlebten Beziehungen brachten verglichen mit weniger unterstützten Schwangeren, schwerere und damit potentiell gesündere Kinder zur Welt (Campos et al., 2008). Eine unterstützende Partnerschaft konnte zudem mit einer besseren prä- und postnatalen seelischen Gesundheit der Schwangeren und ihrer Kinder assoziiert werden. Frauen, die in der Mitschwangerschaft von einer erfüllenden Beziehung profitierten, wiesen noch postpartum weniger emotionalen Distress auf. Auch ihre Neugeborenen zeigten, verglichen mit Kindern aus weniger unterstützenden Partnerschaften, ein geringeres Stresserleben gegenüber neuen Reizen. (Stapleton et al., 2012)

Einen weiteren positiven Effekt könnte eine suffiziente soziale Unterstützung auf das Risikoverhalten der Schwangeren haben. Eine befriedigende Partnerschaft und ein

starkes soziales Netzwerk können Schwangere ermutigen auf schädliche Noxen zu verzichten und einen gesünderen Lebensstil zu führen (Cameron et al., 1996).

Insgesamt korrelieren gute Familienverhältnisse positiv mit dem Ausmaß sozialer Unterstützung und negativ mit wahrgenommener Stressbelastung und Ängsten in der Schwangerschaft (Campos et al., 2008). Des Weiteren scheinen sie die Höhe der Stresshormonkonzentrationen zu reduzieren.

1.2.4 Noxen in der Schwangerschaft

Seit Entdeckung des Fetalen Alkoholsyndroms in den 70er Jahren findet man eine wachsende Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten zum Thema Substanzabusus in der Schwangerschaft. Viele teratologische Studien konnten zeigen, dass eine Exposition mit für die Mutter relativ harmlosen Substanzen negative Effekte auf die Entwicklung des Feten haben kann. Ungeachtet des Wissens über die schädigenden Auswirkungen psychoaktiver Substanzen für das Ungeborene, konsumieren circa 15 % der Schwangeren Alkohol, 20 – 30 % Nikotin und 3 – 10 % Cannabis (Lamy & Thibaut, 2010).

Die Pränatale Alkoholexposition (PAE) kann eine große Bandbreite an Störungen, bekannt als „fetal alcohol spectrum disorders“ (FASDs), bei den exponierten Individuen hervorrufen (Stoler & Holmes, 2004; Wattendorf & Muenke, 2005). In Abhängigkeit von Entwicklungsstadium, Alkoholmenge und individueller Disposition, wirkt sich der Alkoholkonsum der Schwangeren irreversibel schädigend auf den fetalen Organismus aus. Neben körperlichen Fehlbildungen, Organsystem-Störungen und Todgeburten zählen auch seelische Auffälligkeiten wie Retardierung, Verhaltensstörungen und psychiatrische Krankheitsbilder zu den durch PAE verursachten Symptomen. (Burd et al., 2008; O'Connor, M. J. & Paley, 2009; Pruett et al., 2013) Die gravierendste Form der FASDs ist das Fetale Alkoholsyndrom (FAS), welches durch spezifische faziale Dysmorphien, prä- und postnatale Wachstumsretardierung und neurokognitive Defizite definiert ist (Jones & Smith, 1973).

Ethanol wird hauptsächlich durch das Enzym Alkoholdehydrogenase in der Leber abgebaut und kann durch seine kinetischen Eigenschaften die Blut-Plazenta-Schranke leicht passieren und in den fetalen Kreislauf eintreten. Trotz beschleunigter Alkohol-Clearance während der Schwangerschaft lassen sich bis zu 40 % des

konsumierten Ethanol im Amnion (Fruchtwasser) nachweisen (Shankar et al., 2007). Die Alkohol-Clearance im Amnion ist gegenüber dem mütterlichen Metabolismus deutlich verlangsamt und verursacht eine verlängerte fetale Alkoholexposition (Nava-Ocampo et al., 2004).

Von PAE betroffene Personen weisen in der ganzen Lebensspanne, beginnend in der frühen Kindheit bis in das Erwachsenenalter anhaltend, ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen auf (O'Connor, M. J. & Paley, 2009). Es konnten erhöhte Inzidenzen von Angststörungen und affektiven Störungen, wie Depression und bipolarer Störung sowie ein vermehrtes Auftreten von ADHS und intellektuellen Defiziten (Median IQ: 86) in Populationen mit PAE festgestellt werden (Niclasen et al., 2013; O'Connor, M. J. et al., 2002; Streissguth et al., 2004).

Nikotin stellt prozentual die am häufigsten konsumierte psychoaktive Substanz während der Schwangerschaft dar. Als Gesundheitsfolgen für das Ungeborene wurden eine intrauterine Wachstumsretardierung mit reduziertem Geburtsgewicht, Kopfumfang und Femurlänge sowie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit identifiziert (Bernstein et al., 2005; Nabet et al., 2005; Salama et al., 2013). Darüber hinaus ist Tabakkonsum in der Schwangerschaft mit einer erhöhten prä- und postnatalen Mortalität assoziiert (Salihu & Wilson, 2007). Die Wahrscheinlichkeit für eine Todgeburt ist unter Rauchern um 20 - 30 % und das Risiko für einen plötzlichen Kindstod („Sudden Infant Death Syndrome“ SIDS) um das zweifache erhöht (Wisborg et al., 2001; Zhang & Wang, 2013). Der Konsum von mehr als 10 Zigaretten pro Tag wurde mit einer erhöhten Mortalität in Kindheit und Adoleszenz in Zusammenhang gebracht (Ekblad et al., 2010). Nicht nur der direkte Tabakkonsum, sondern die alleinige Tabakrauchexposition der Schwangeren reicht aus, um negative Effekte auf das Ungeborene hervorzurufen. Ein erhöhtes Risiko für ein geringes Geburtsgewicht, kongenitale Fehlbildungen und Todgeburten konnte bereits mit Passivrauchen während der Schwangerschaft assoziiert werden (Leonardi-Bee et al., 2011; Salmasi et al., 2010).

Neben diesen physischen Effekten stellt die Tabakrauchexposition in utero ein Risiko für die seelische Gesundheit des Kindes dar. Fetale Rauchexposition ist mit verschiedenen externalisierenden Störungsbildern wie ADHS, Verhaltensstörungen, antisozialer Persönlichkeitsstörung und Substanzabusus im Verlauf der Kindsentwicklung assoziiert (Button et al., 2007; Ekblad et al., 2010; Rogers, 2009).

Als möglicher Vermittler zwischen Rauchexposition in utero und nachfolgenden psychiatrischen Auffälligkeiten wird eine erhöhte kindliche Stressreaktivität diskutiert (Park et al., 2013).

Während der schädliche Einfluss des Nikotinkonsums in der Schwangerschaft auf das ungeborene Kind allgemein bekannt ist, sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bisher weitgehend ungeklärt. Zum einen scheint Nikotin den Gefäßwiderstand der placentaren Gefäße und somit den uterinen Blutfluss zu verringern (Xiao et al., 2007). Dies könnte durch Minderversorgung des Feten mit Nährstoffen geringere Geburtsgewichte der Nachkommen nikotinkonsumierender Mütter begünstigen. Zum anderen sind durch Zigarettenrauch vermittelte direkte zytotoxische Effekt von Kohlenmonoxid (CO) sowie epigenetische Alterationen der DNA von Wachstumshormonen annehmbar. Ein CO-induzierter Anstieg an Sauerstoffradikalen (Reaktiver Sauerstoffspezies – ROS) und daraus resultierender oxidativer Stress konnte beispielsweise mit einer erhöhten Apoptoserate (programmiertes Zellsterben) und vermehrter mitochondrialer Schädigung (Zellorganell) fetaler Zellen aus Plazenta und Nabelschnurblut in Verbindung gebracht (Garrahou et al., 2014).

Gleichzeitig konnte Nikotinkonsum in der Schwangerschaft mit einem verringerten Methylierungsgrad der DNA eines Wachstumshormons („Insulin like growth factor“ - IGF-2), gemessen aus Zellen des Nabelschnurblutes, assoziiert werden. Die DNA-Methylierung stellt einen epigenetischen Mechanismus zur Regulierung der Geneexpression dar. Die Hypomethylierung des beschriebenen Genloci könnte auf einer Interaktion von reaktiven Sauerstoffspezies mit dem Enzym der DNA-Methylierung (DNA-Methyltransferase – DNMT) beruhen und zumindest teilweise den negativen Effekt des Zigarettenkonsums auf das Geburtsgewicht erklären.

Verglichen mit der Höhe des Alkohol- und Nikotingenusses in der Schwangerschaft, nimmt der Konsum von Cannabis zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle ein. Die aktive Komponente des Cannabis, Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) und seine Metabolite können ungehindert die Blut-Plazenta-Schranke überwinden und werden in die Muttermilch sezerniert (Gomez et al., 2003). Bezüglich der fetalen Entwicklung ist, ähnlich den anderen Noxen, eine Reduktion des Geburtsgewichtes und des Kopfumfanges zu beobachten (El Marroun et al., 2009). Assoziationen zwischen THC-Exposition in utero und Symptomen externalisierender Störungsbilder bei 6- und 10-

Jährigen konnten in zwei Studien herausgestellt werden (Goldschmidt et al., 2000; Leech et al., 1999). Die Studienlage zum Cannabiskonsum in der Schwangerschaft fällt, verglichen mit anderen Noxen, deutlich geringer aus. Insgesamt können derzeit keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Cannabisexposition in utero und negativen Effekten auf die neurokognitive Entwicklung in der frühen Kindheit nachgewiesen werden (Huizink, 2013).

1.3 Pränataler Stress

Ungünstige intrauterine Einflüsse wie Stressbelastung, Mangelernährung und Exposition gegenüber Noxen stellen pränatale Stressfaktoren für das ungeborene Kind dar. Diese Stressfaktoren, allgemein als pränataler Stress bezeichnet, können lang andauernde Effekte auf Organogenese und Stoffwechsellaage haben und dadurch die physische sowie seelische Gesundheit nachhaltig und anhaltend beeinflussen. (Huizink et al., 2004; Schwab, 2009; Van den Bergh et al., 2005) Die Auswirkung pränataler Stressoren ist von Grad, Dauer und Zeitpunkt der Exposition abhängig. Je nach Noxe gibt es kritische Zeitfenster in der fetalen Entwicklung, in denen der Organismus besonders anfällig gegenüber bestimmten Stressoren reagiert. So bewirkt eine Rötelinfection im ersten Trimester der Schwangerschaft beispielsweise schwerwiegende Organfehlbildungen bis zum Abort, während eine Exposition in den letzten beiden Trimestern zu geringfügigeren Fetopathien wie Schwerhörigkeit führt (Eberhart-Phillips et al., 1993).

1.3.1 Fetale Programmierung

Das Konzept der pränatalen Genese von adulten Krankheiten wird „fetale Programmierung“ oder nach seinem Erstbegründer auch „Barker-Hypothese“ genannt. Barker beobachtete erstmals in England einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität im Alter (Barker & Osmond, 1986). Er postulierte einen fetalen Ursprung von sich im Erwachsenenalter manifestierenden Erkrankungen. In weiteren Studien erhärtete er seine These und konnte signifikante Assoziationen zwischen erniedrigtem Gewicht, respektive kleinem Kopfumfang bei Geburt, und dem Tod durch ischämische Herzerkrankungen nachweisen (Barker et al., 1993; Barker et al., 1989).

Unzählige epidemiologische Daten konnten in Anlehnung an seine Hypothese zeigen, dass ein geringes Geburtsgewicht, ein kleiner Kopfumfang bei Geburt oder ein verzögertes Wachstum in den ersten Lebensjahren mit einer erhöhten Stressanfälligkeit, kognitiven Defiziten und psychischen Auffälligkeiten in Kindheit und frühem Erwachsenenalter assoziiert sind (Freedman et al., 2013; Goldman-Mellor et al., 2012; Nielsen et al., 2013; Puga et al., 2012). Weitere Daten belegen, dass ein geringes Geburtsgewicht oder pränatale und frühkindliche Stressoren das Risiko der häufigen „Volkskrankheiten“ wie Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauferkrankungen, Adipositas und Depression noch Jahrzehnte später signifikant beeinflussen können (Betts et al., 2012; Entringer, 2013; Lund et al., 2012; Martinez-Aguayo et al., 2012).

Die Effekte und Übertragungsmechanismen von pränatalem Stress auf Geburtsausgang und frühkindliche Entwicklung werden seither in epidemiologischen und experimentellen Tier- und Humanstudien untersucht.

1.3.2 Übertragungsmechanismen

Es ist mittlerweile wissenschaftlicher Konsens, dass sich einige, oft erst im Erwachsenenalter manifestierende Erkrankungen zumindest teilweise, auf sehr frühe Störungen in der Entwicklung zurückführen lassen (Langley-Evans & McMullen, 2010). Dennoch sind die dabei zugrunde liegenden Mechanismen der maternal-fetalen Stressübertragung bis dato weitgehend ungeklärt. Die meisten Daten stammen aus tierexperimentellen Untersuchungen und können folglich nicht direkt auf den Menschen übertragen werden. Während Tiermodelle eine gezielte Stressinduktion erlauben, ist die humane pränatale Stressforschung auf klinische und epidemiologische Untersuchungen angewiesen.

Unterschiedliche Mechanismen kommen für die Stressübertragung in Betracht. Dazu zählt ein gesteigerter transplazentarer Transport von maternalen Hormonen durch Veränderungen der Permeabilität der Blut-Plazentaschranke oder eine direkte Sekretion von plazentaren Stresshormonen in die fetale Zirkulation (Cottrell & Seckl, 2009; Nodwell et al., 1999; Wadhwa, 2005; Welberg & Seckl, 2001). Als alternative Mediatoren könnten Zytokine oder eine stressinduzierte Alterationen des maternalen Immunsystems an der Stressübertragung beteiligt sein (Bellinger et al., 2008; Merlot et al., 2008). Die Modulation der plazentaren Durchblutung durch psychosozialen

Stress stellt einen weiteren möglichen Mechanismus in der Übertragung von pränatalem Stress auf das ungeborene Kind dar (Roos et al., 2015; Teixeira et al., 1999).

Der Fokus aktueller wissenschaftlicher Literatur liegt vor allem auf neuroendokrinen Übertragungswegen. Es wird angenommen, dass zumindest ein Teil der pränatalen Stresseffekte mittels neuroendokriner Mechanismen über maternale-, plazentare und fetale Kompartimente vermittelt wird. Hierbei wird den Glucocorticoiden eine zentrale Rolle in der Verbindung zwischen pränatalen Stressoren, intrauterinem Wachstum und Alterationen der fetalen HHNA zugeschrieben.

1.3.2.1 Neuroendokrine Übertragungsmechanismen und Funktion der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2

Glucocorticoide sind durch ihre lipophilen Eigenschaften in der Lage, die Blut-Plazenta-Schranke zu passieren. Trotzdem erreichen nur circa 10 - 20 % des im mütterlichen Kreislauf zirkulierenden Cortisols den fetalen Kreislauf (Benediktsson et al., 1997). Das plazentare Barriere-Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2), vor allem im Syncytiotrophoblast exprimiert, überführt 80 - 90 % des Cortisols in die biologisch inaktive Form Cortison (O'Donnell, K. et al., 2009; Sun et al., 1997).

Parallel zum progressiven Cortisolanstieg im maternalen Kreislauf steigt die 11 β -HSD-Konzentration in der Plazenta an (McTernan et al., 2001). Diese Barriere schützt den Feten vor den bis zu 3-fach höheren mütterlichen Cortisolkonzentrationen (Edwards et al., 1993). Aufgrund des extrem großen Unterschieds zwischen maternalen und fetalen Glucocorticoidspiegeln, können schon kleinste Veränderungen in der Funktion der 11 β -HSD2 die fetale Glucocorticoidexposition signifikant beeinflussen. Ein mütterlicher Cortisolanstieg von 10 - 20 % bewirkt eine Verdopplung der Cortisolkonzentration im Amnion (Gitau et al., 1998; Gitau et al., 2001). Damit übereinstimmend fanden Glover und Kollegen positive Korrelationen von $r = .32$ zwischen Cortisol im Amnion und maternalen Cortisolspiegeln (Glover et al., 2009). Die fetale Nebennierenrinde produziert, aufgrund ihrer Unreife, bis zur ca. 23. SSW selbst keine Steroide (Mesiano & Jaffe, 1997). So scheint der Fetus besonders in der Frühschwangerschaft von mütterlichen Cortisolschwankungen und funktionalen Änderungen der 11 β -HSD2 beeinflusst zu sein.

1.3.2.2 Endogene und exogene Alterationen der 11 β -HSD2

Verschiedene Untersuchungen an Mensch und Tier konnten Stressoren identifizieren, welche zu einer verringerten Aktivität und Expression der 11 β -HSD2 beitragen. Konsekutiv erhöhen sie die fetale Glucocorticoidexposition und tragen somit zu dessen Folgen bei. Zu den 11 β -HSD2 schwächenden Faktoren zählen Malnutrition, Infektionen, Entzündungen und Stress (Cottrell & Seckl, 2009; Kossintseva et al., 2006; Seckl, 2004).

Im Tiermodell führt eine Reduktion der 11 β -HSD2-Aktivität durch pharmakologische Inhibition und genetische Ausschaltung zu verringerten Geburtsgewichten und ängstlicherem Verhalten der Tiere (Cottrell & Seckl, 2009; Holmes et al., 2006; Seckl, 2004). Diät respektive Mangelernährung während der Schwangerschaft bewirken im Rattenmodell eine gesteigerte fetale Glucocorticoidexposition durch Erhöhung der maternalen Steroidkonzentrationen und Reduktion der plazentaren 11 β -HSD2 mRNA. Konsekutiv konnte bei diesen Nachkommen eine intrauterine Wachstumsretardierung und Alterationen der HHNA nachgewiesen werden. (Belkacemi et al., 2011; Lesage et al., 2001) Die gezielte Stressinduktion bei Ratten zeigt einen übereinstimmenden Effekt. Der Cortisolexzess beeinflusst durch verringerte 11 β -HSD2-Aktivität und -Expression die fetale HHNA und das intrauterine Wachstum (Mairesse et al., 2007; Welberg et al., 2005).

Eine Umgehung der plazentaren Glucocorticoidbarriere durch pränatale Applikation von Dexamethason führt zu einer gesteigerten Stressreaktivität und ängstlichem Verhalten bei Ratten. Dexamethason, welches von der 11 β -HSD2 kaum metabolisiert werden kann, passiert nahezu ungehindert die Blut-Plazenta-Schranke und bewirkt in Amygdala und Hippocampus eine veränderte Expression von GR mRNA. (Shoener et al., 2006; Welberg et al., 2000) Die durch Dexamethason verringerte Dichte an Rezeptoren hat Konsequenzen für die Sensitivität der HHNA-Feedbackregulation (Levitt et al., 1996).

Die Datenlage aus Humanstudien umfasst gegenüber Tierstudien eine deutlich geringere Anzahl. Dennoch lassen sich ähnliche Zusammenhänge herstellen. Eine Reduktion der humanen 11 β -HSD2 mRNA Konzentration konnte beispielsweise ebenso mit erniedrigten Geburtsgewichten assoziiert werden (McTernan et al., 2001). Stärkere Korrelationen zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und Cortisolkonzentrationen im Amnion konnten bei ängstlichen Müttern gefunden werden (Glover et al., 2009; Sarkar et al., 2008). Die Genexpression des Barriere-

Enzyms scheint im Menschen durch Stress und Angstzustände verringert zu werden und weist Zusammenhänge mit Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung auf (O'Donnell, K. J. et al., 2012; Shams et al., 1998). Übereinstimmend hierzu verändern pränatale Depressionen die plazentare Genexpression und erhöhen folglich die fetalen Cortisolkonzentrationen im Amnion (Ponder et al., 2011). Eine Hemmung der 11 β -HSD2 wird auch durch Glycyrrhizin, ein Bestandteil von Lakritze, induziert. Übermäßiger Lakritzverzehr in der Schwangerschaft konnte mit einer verkürzten Gestationsdauer, erhöhten Speichelcortisolwerten und beeinträchtigter kognitiver und behavioraler Entwicklung des Kindes assoziiert werden. (Raikkonen et al., 2009; Raikkonen et al., 2010; Strandberg et al., 2002)

Diesen beschriebenen Stressoren liegt letzten Endes entweder eine Erhöhung der maternalen Glucocorticoidkonzentrationen oder eine Beeinflussung der Blut-Plazenta-Schranke zu Grunde. Die gemeinsame Endstrecke beläuft sich jeweils auf eine Glucocorticoid-Überexposition gegenüber dem Feten. Die vorgestellte Studienlage unterstützt die Bedeutung von Cortisol als zentralen Vermittler der pränatalen Stressübertragung.

1.3.3 Pränataler Stress und seine Auswirkungen auf die Geburtsparameter

Ein niedriges Gewicht bei Geburt, laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definitionsgemäß < 2.500g, stellt immer noch einen der größten Risikomarker in der Perinatalmedizin dar. Mortalität und neonatale Komplikationen korrelieren negativ mit der Höhe des Geburtsgewichtes. (Wardlaw et al., 2004)

Im Sinne des Konzepts der fetalen Programmierung stellt ein niedriges Gewicht bei Geburt einen entscheidenden Risikomarker für sich später entwickelnde somatische und seelische Erkrankungen dar. Pränataler Stress steht als Ursache für negative Auswirkungen auf Geburtsergebnis und spätere Gesundheit im Zentrum epidemiologischer und experimenteller Untersuchungen.

Der Hungerwinter 1944/45 in den Niederlanden hatte beispielsweise, neben erniedrigten Geburtsgewichten (Smith, C. A., 1947), ein vermehrtes Auftreten kardiometabolischer und psychischer Erkrankungen der erwachsenen Nachkommen zur Folge (Roseboom et al., 2006). Hierbei scheint das frühe Gestationsalter am vulnerabelsten für den Stressor Mangelernährung zu sein. Kinder, die während des Hungerwinters gezeugt wurden, waren per se stressanfälliger, hatten ein erhöhtes

Risiko eine Depression oder Schizophrenie (Hoek et al., 1996) zu entwickeln und wiesen eine höhere Inzidenz an koronaren Herzerkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 auf (de Rooij et al., 2006; Stein et al., 2006). Kinder, die im letzten Trimenon der Schwangerschaft in utero Hunger erlebten, hatten ein erniedrigtes Geburtsgewicht und zeigten im späteren Leben ein vermehrtes Auftreten von Adipositas, Hypertension und Diabetes mellitus (Ravelli et al., 1976; Roseboom et al., 2006).

Epidemiologische Untersuchungen von weiteren als extrem negativ einzustufenden Lebensereignissen lieferten ähnliche Zusammenhänge. Beispielsweise gebaren Schwangere, die Bombardierungen in Belgrad oder dem Gaza-Streifen ausgesetzt waren, Kinder mit erniedrigten Geburtsgewichten unabhängig des Gestationsalters bei Exposition (Maric et al., 2010; Wainstock et al., 2013). Nach Hurrikan „Katrina“ und dem Anschlag auf das World-Trade-Center konnten in den betroffenen Kohorten ebenfalls eine Reduktion von Geburtsgewicht und –Größe, gemessen am Gestationsalter, beobachtet werden (Lederman et al., 2004; Xiong, X. et al., 2008). Vor diesem Hintergrund scheint eine hohe mütterliche Stressbelastung während der Schwangerschaft mit erniedrigten Geburtsparemtern (Größe, Kopfumfang, Gewicht) und verkürzter Gestationsdauer assoziiert zu sein. Besonders wenn es sich um extreme Belastungen, wie der Tod einer nahestehenden Person, das Miterleben von Katastrophen oder Terrorismus handelt.

1.3.3.1 Psychosozialer Stress in der Schwangerschaft und seine Auswirkungen auf die Geburtsparemeter

Neben den oben beschriebenen extremen Stressoren scheinen psychosoziale Stressbelastungen wie Angst und Depression während der Schwangerschaft ebenfalls ungünstige Geburtsausgänge zu bedingen. Psychosozialer Distress in der Schwangerschaft respektive pränatale Depressionen und Angststörungen, konnten in vielen Studien als Risikofaktoren für ein verringertes Wachstum in utero, respektive erniedrigtes Geburtsgewicht und/ oder Frühgeburtlichkeit identifiziert werden (Dunkel Schetter, 2011; Field et al., 2006). Frauen mit vermehrter schwangerschaftsspezifischer Ängstlichkeit zeigten in einer großen Studie mit 5337 Probandinnen beispielsweise ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburten (Kramer et al., 2009). Ebenso zeigt sich eine hohe wahrgenommene Stressbelastung während der Schwangerschaft mit Frühgeburtlichkeit assoziiert (Martini et al., 2010).

Maternale Stressbelastung, wie vermehrte Ängstlichkeit und depressive Symptomatik, konnten darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für geringe Geburtsgewichte sowie einer größeren Anzahl von Neugeborenen mit Geburtsgewichten unterhalb der 10. Perzentile in Verbindung gebracht werden (Maina et al., 2008; Rogal et al., 2007). Die Stressbelastung der Schwangeren kann neben psychischen Stressoren auch durch eine hohe Arbeitsbelastung verursacht sein. In diesem Zusammenhang konnte eine hohe Arbeitsbelastung mit vermehrter Frühgeburtsbestrebung und niedrigeren Geburtsgewichten der Kinder assoziiert werden (Lee et al., 2011; Oths et al., 2001).

Psychosozialer Distress scheint in der Zusammenschau eine wichtige Ursache für pränatalen Stress und seine Auswirkungen auf den Geburtsausgang darzustellen. (Grote et al., 2010; Henrichs et al., 2010).

1.3.3.2 Cortisol als Mediator zwischen pränatalem Stress und seinen Auswirkungen auf die Geburtsparameter

Die Studienlage bezüglich Cortisol, als potentiellen Vermittler zwischen maternalem Distress und Auswirkungen auf die Geburtsparameter, zeigt inkonsistente Ergebnisse. Einige Studien konnten Zusammenhänge zwischen erhöhten mütterlichen Cortisolspiegeln und den Auswirkungen auf Gestationsdauer sowie Entwicklung des Kindes herstellen. Erhöhte morgendliche Cortisolspiegel, gemessen aus Speichelproben der 13.-18. SSW, konnten beispielsweise mit erniedrigtem Geburtsgewicht assoziiert werden. Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Gestationsalter, Parität, BMI, Rauchen und Geschlecht des Kindes ließen sich in dieser Studie 19,8 % der Varianz des Geburtsgewichtes und 9 % der Körperlänge erklären (Bolten et al., 2011).

Ähnliche Ergebnisse ließen sich aus Cortisolkonzentrationen morgendlicher Speichelproben der 16.-27. SSW, aber nicht aus Speichelproben der 29.-39. SSW, ableiten (Hompe et al., 2012). Speichel-Cortisolkonzentrationen aus der 23. SSW, die sowohl nach dem Aufwachen als auch über den Tag anhaltend erhöhte Werte aufwiesen, konnten mit verringerten Körperlängen bei Geburt in Verbindung gebracht werden. In derselben Studie wiesen Frauen, die ihre Kinder vor der 36. SSW zur Welt brachten, durchschnittlich 13 % höhere Cortisolkonzentrationen im Speichel auf als Frauen mit Gestationszeiten von 41 Wochen. (Entringer et al., 2011) Des Weiteren konnte eine erhöhte Cortisolkonzentration im Urin während des

2. Trimenon mit einem verringerten intrauterinen Wachstum, gemessen im Ultraschall, in Verbindung gebracht werden (Diego et al., 2006).

Gleichzeitig weisen andere Studien keine oder nur geringfügige Zusammenhänge zwischen den Cortisolkonzentrationen der Schwangeren und den Geburtsparametern ihrer Kinder auf. In einer Studie mit 206 Probandinnen zeigten weder CRH- und ACTH-Spiegel noch Cortisolkonzentrationen, gemessen aus dem Plasma der 24.-26. SSW, einen Zusammenhang mit der erlebten Stressbelastung der Schwangeren oder der Dauer der Gestation (Kramer et al., 2013). Weiterhin konnten mütterliche Serum-Cortisolspiegel aus der 20. SSW in einer großen Kohorte von n=2.810 zwar negativ mit den Geburtsgewichten und positiv mit dem Risiko für SGA- („small for gestational age“) Kindern assoziiert werden; diese Korrelationen verloren jedoch ihre Signifikanz nach Berücksichtigung der Kovariaten. (Goedhart et al., 2010)

1.3.4 Pränataler Stress und seine Auswirkungen auf die seelische Gesundheit der Nachkommen

Eine erhöhte emotionale oder psychische Belastung in der Schwangerschaft wird in der aktuellen Studienlage nicht nur mit einem negativen Geburtsausgang, sondern auch mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten des Kindes assoziiert. Wie in 1.2.3.2 beschrieben ist die Intensität der wahrgenommenen Stressbelastung nicht in jedem Fall mit der Höhe des biologischen Stressmaßes übereinstimmend.

In Bezug auf die seelische Gesundheit der Nachkommen lassen sich in diesem Zusammenhang dennoch ähnliche Assoziationen herstellen. Eine hohe wahrgenommene Stressbelastung der Schwangeren konnte mit einem vermehrten Auftreten von ADHS und Verhaltensauffälligkeiten bei den betroffenen Kindern assoziiert werden (Martini et al., 2010). Ebenso wurde Ängstlichkeit in der Frühschwangerschaft mit vermehrtem Auftreten von ADHS, externalisierenden Störungen und Ängstlichkeit bei den 8-9 jährigen Nachkommen sowie mit depressiver Symptomatik bei weiblichen Jugendlichen in Verbindung gebracht (Van den Bergh & Marcoen, 2004; Van den Bergh et al., 2008).

Gleichzeitig zeigten Kinder mit vermehrter Cortisolexposition in utero ebenfalls signifikant vermehrte Probleme mit Aggressionen, Aufmerksamkeit und externalisierenden Störungen sowie ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für ADHS

(Raikkonen et al., 2009). Eine erhöhte pränatale Cortisolexposition, gemessen im Amnion, konnte des Weiteren mit negativen Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten der 17 Monate alten Nachkommen assoziiert werden (Bergman et al., 2010). Zusätzlich brachte man eine Überexposition von Glucocorticoiden mit hirnstrukturellen Veränderungen in Verbindung. Eine erhöhte maternale Cortisolkonzentrationen in der Früh-, aber nicht in der Spätschwangerschaft, zeigte in diesem Zusammenhang Assoziationen mit einem vergrößerten Volumen der rechten Amygdala bei 7-jährigen Mädchen. Die Amygdala ist in der Verarbeitung und Regulation von Emotionen, wie Furcht, Angst und Depression beteiligt. So ließen sich in dieser Studie ebenso Zusammenhänge zwischen den erhöhten Cortisolkonzentrationen in der Frühschwangerschaft und vermehrten affektiven Problemen der Mädchen herstellen. (Buss et al., 2012)

Verantwortlich für diese Auswirkungen von pränatalem Stress auf die seelische Gesundheit der Nachkommen scheinen Alterationen der neuroendokrinen Stressachse zu sein. Die hierdurch hervorgerufene Dysregulationen der HHNA (siehe 1.3.4.1) kann ein Leben lang die Plastizität des Hippocampus und somit Verhalten und Kognition beeinflussen (McEwen & Gianaros, 2011). Gleichzeitig wird das sympathoadrenerge System in seiner Aktivität durch die HHNA beeinflusst und kann zur Entstehung von hyperaktiven Störungen im Kindes- und zu affektiven Störungen im Erwachsenenalter beitragen (Huizink et al., 2004).

1.3.4.1 Alterationen der fetalen HHNA

Während seiner Entwicklung ist das Gehirn besonders anfällig gegenüber den programmierenden Effekten des pränatalen Stresses. Glucocorticoide als Hauptmediatoren beeinflussen, neben dem intrauterinen Wachstum des Feten, die Funktion und Regulation der kindlichen Stressachse. Die modulierenden Effekte der Glucocorticoide sind auch hier von bestimmten Zeitfenstern in der Hirnentwicklung abhängig. Ab circa der 24. SSW lässt sich im menschlichen Hippocampus die Expression von MR mRNA und GR mRNA (MR > GR) nachweisen (Noorlander et al., 2006). Eine erhöhte Cortisolexposition während der HHNA-Reifung in der Spätschwangerschaft steht in Verdacht eine Sollwertverstellung mit anhaltender Desensitivierung dieser Rezeptoren hervorzurufen (Weinstock, 2008; Welberg & Seckl, 2001). Durch Enthemmung der Rückkopplungsmechanismen scheinen sich

die Cortisolspiegel konsekutiv zu erhöhen und Dysregulationen der HHNA auf Ebenen der basalen Sekretion, der zirkadianen Rhythmik und der Stressantwort hervorzurufen (Levy & Tasker, 2012).

Die Effekte der HHNA sind sehr variabel und von der Genese des Stressors, dem Gestationszeitpunkt sowie von Alter und Geschlecht des Kindes abhängig (Glover et al., 2010). In diesem Zusammenhang wiesen Kinder mit erhöhten Amnion-Cortisolspiegeln, gemessen in der 17. SSW, höhere basale Cortisolkonzentrationen und eine gedämpftere Stressantwort auf eine „Trennungs-Wiedervereinigungs-Stresssituation“ im Alter von 17 Monaten auf (O'Connor, T. G. et al., 2012). Eine verstärkte kindliche Stressantwort auf eine Fersenblutentnahme konnte bei Neugeborenen, welche einer erhöhten Cortisolexposition in utero während des 3. Trimenon exponiert waren, beobachtet werden (Davis et al., 2011). Assoziationen konnten ebenfalls zwischen Alterationen der Stressantwort und ungünstigen intrauterinen Bedingungen beziehungsweise niedrigem Geburtsgewicht gefunden werden. Erhöhte Cortisolkonzentrationen im Speichel nach Stressinduktion fand man bei jungen Erwachsenen mit einst geringem Geburtsgewicht (Wust et al., 2005) und bei Erwachsenen, die in utero eine ungünstige Diät erlebt hatten (Reynolds et al., 2007), gemessen werden. Die Stressinduktion beider Studien erfolgte durch den Trier Social Stress Test (TSST), eines der validesten, reliabelsten und standardisiertesten Verfahren zur Erfassung von Stress und Angst unter Laborbedingungen (Birkett, 2011; Kirschbaum et al., 1993).

Die vorrangig durch Glucocorticoide bedingte Dysregulation der fetalen HHNA stellt eine entscheidende Verbindung zwischen ungünstigen intrauterinen Bedingungen, respektive pränatalem Stress, und der Entstehung von psychischen und metabolischen Störungen her. Über die regulatorischen Effekte seiner Hormone, kann die HHNA das Genexpressionsprofil glucocorticoidsensitiver Organe wie Gehirn, Niere, und Pankreas beeinflussen und so permanente Veränderungen in diesen Organsystemen hervorrufen. (Xiong, F. & Zhang, 2012)

1.4 Fragestellungen

Ungünstige intrauterine Einflüsse, wie Stressbelastung, Mangelernährung und Exposition gegenüber Noxen, stellen pränatale Stressfaktoren für das ungeborene Kind dar. Diese Stressfaktoren, allgemein als pränataler Stress bezeichnet, können, nach Hypothese der fetalen Programmierung, lang andauernde Effekte auf Organogenese, Geburtsausgang und Stoffwechsellage haben und dadurch die physische sowie seelische Gesundheit nachhaltig und anhaltend beeinflussen. Während über die Schädlichkeit von Noxen wie Alkohol, Nikotin und bestimmten Pharmaka in der Schwangerschaft allgemeiner Konsens herrscht, sind die Auswirkungen und Übertragungsmechanismen pränataler psychosozialer Stressbelastungen weniger gut verstanden. Dysregulationen der neuroendokrinen Stressachse respektive Überexposition des Neugeborenen mit Glucocorticoiden scheinen eine wichtige Verbindung zwischen pränatalem Stress und frühkindlicher Gesundheit darzustellen. Inwiefern Stressoren wie Depression, Angst, wahrgenommene oder sozioökonomische Stressbelastung durch Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse die ohnehin während der Schwangerschaft erhöhten Cortisolspiegel zusätzlich steigern, konnte bisher nicht ausreichend belegt werden. Es ist dennoch anzunehmen, dass der Fetus von Schwankungen der mütterlichen Hormonkonzentrationen direkt in seiner Entwicklung und Reifung beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen maternaler psychischer Stressbelastungen auf den Stresshormonhaushalt des Kindes in utero und den Geburtsausgang von besonderem Interesse.

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich vor diesem Hintergrund folgende Fragestellungen:

- I. Zeigt die mütterliche psychosoziale Stressbelastung in der Spätschwangerschaft einen negativen Einfluss auf die Dauer der Gestation und die anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt?
- II. Zeigt die mütterliche psychosoziale Stressbelastung in der Spätschwangerschaft:

1. einen Einfluss auf die mütterlichen Saliva-Cortisolkonzentrationen?
 2. einen Einfluss auf die kindlichen Cortisol-, Cortison- und Dehydroepiandrosteronkonzentrationen aus in utero angelegten Fingernagelabschnitten?
- III. Zeigen die mütterliche Saliva-Cortisolkonzentration der Spät-schwangerschaft und die kindliche Steroidkonzentration aus in utero angelegten Fingernagelabschnitten einen negativen Einfluss auf die Dauer der Gestation und die anthropometrischen Daten der Kinder bei Geburt?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Stichprobenerhebung

Die Erhebung des Stichprobenkollektivs von N = 405 Probandinnen, ihrer Partner und N = 405 Neugeborenen erfolgte im Rahmen der prospektiven klinischen Studie POSEIDON durch die Arbeitsgruppe Stress-bezogene Erkrankungen des Zentralinstitutes für Seelische Gesundheit Mannheims unter der Leitung von Prof. (apl) Dr. M. Deuschle und der Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie unter der Leitung von Prof. Dr. M. Rietschel und Prof. Dr. M. Laucht.

POSEIDON (Pre-, Peri- and POstnatal Stress: Epigenetic Impact on DepressiON) untersucht die Zusammenhänge zwischen perinatal, um die Geburt, erlebten Stress und dessen Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung. Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte, vom 06.10.2010 bis zum 15.03.2013, über die geburtshilflichen Ambulanzen des Universitätsklinikums Mannheim (UMM) und des St. Hedwigs Krankenhauses Mannheim sowie ab dem 12.05.2011, über den Kreissaal des St. Marien Krankenhauses Ludwigshafen. Der Ethikantrag für die Mannheimer Rekrutierungszentren wurde am 05.10.2010 von der Medizinischen *Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim* (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg) genehmigt ([Anhang 1](#)). Für das Rekrutierungszentrum Ludwigshafen genehmigte die *Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz* am 10.05.2011 das Forschungsvorhaben ([Anhang 2](#)). Finanziell wurde die POSEIDON-Studie durch das *Bundesministerium für Bildung und Forschung* und die *Dietmar Hopp Stiftung* unterstützt.

Vor Studienteilnahme wurden Probandinnen hinsichtlich der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Sie wurden über die Ziele der Studie und auf die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert. Des Weiteren wurden der Ablauf der Studie sowie die unten genannten Untersuchungen am Neugeborenen ausführlich erklärt. Vor Beginn der Studienteilnahme wurde von jeder Probandin eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme eingeholt ([Anhang 3](#)).

Die Erhebung der verwendeten Daten erfolgte anhand standardisierter klinischer Interviews, testpsychologischer Eigenbeurteilungsfragebögen, Informationen aus Mutterpass und Untersuchungsheft sowie aus Analysen biologischer Materialien. Dazu wurden Speichelproben der Mutter zu drei unterschiedlichen Uhrzeiten und

Fingernagel-Abschnitte der Neugeborenen aus den ersten drei Lebensmonaten gesammelt und asserviert. Die statistischen Analysen wurden mit Unterstützung von Dr. B. Krumm aus der Abteilung Biostatistik des Zentralinstituts für seelische Gesundheit Mannheim durchgeführt. Alle abgebildeten Grafiken wurden von der Referentin mittels Inkscape (Version 0.91 für Windows), SPSS® Statistics von IBM® (Version 21 für Windows) und Microsoft PowerPoint (Version 2010 für Windows) erstellt.

Die vorliegende Arbeit bearbeitet einen ausgewählten Teil der umfassenden Fragestellungen des Projektes. Im Folgenden werden diejenigen Datensätze und Testinstrumente erläutert, welche zur Beantwortung der aufgeführten Fragestellungen von Bedeutung waren.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei der Auswahl der Probandinnen berücksichtigt (Tabelle 1). Zur Minimierung der Heterogenität im Hinblick auf genetische- und epigenetische Analysen innerhalb der Studie, wurde während der Rekrutierungsphase (ab ca. der 20. Probandin) auf Teilnehmerinnen asiatischer, afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft verzichtet und nur noch kaukasische Probandinnen eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung des Probandenkollektives findet sich unter 3.1.

Tabelle 1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--------------------|--|---|
| Mütter | Deutschsprachig | Fehlende Einwilligungsfähigkeit oder juristische Betreuung |
| | Alter zwischen 16 und 45 Jahren | Drogen-/ Alkoholabhängigkeit in der Schwangerschaft |
| | Hauptbetreuungsperson auch zum Zeitpunkt T3 | Schwere psychiatrische Erkrankung mit medikamentösem oder stationärem Behandlungsbedarf |
| | | Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV Infektion |
| Neugeborene | Geburtsgewicht > 1.500 g | Mehrlingsgeburt |
| | Gestationsalter > 32. Schwangerschaftswoche | Angeborene Erkrankungen, Sinnesbehinderungen oder Missbildungen |

2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der werdenden Mütter erfolgte bei ihrem Erstbesuch in der Geburtsklinik, vorwiegend im dritten Trimenon der Schwangerschaft ($36,67 \pm 2,28$ SSW.) Die Studienmitarbeiter haben im persönlichen Gespräch die Frauen über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Ebenso stellten die Hebammen der drei teilnehmenden Geburtskliniken den Erstkontakt zu den Schwangeren her und informierten über das Forschungsvorhaben. Durch Broschüren in den Kreißsälen (siehe [Anhang 4](#)) und durch mündliche Empfehlung wurden weitere Probanden auf die Studie aufmerksam. Nach Prüfung der Eignungskriterien durch die Studienmitarbeiter, wurden die Probandinnen zum ersten Studientermin T1 von insgesamt drei Terminen (T1, T2, T3 siehe [Tabelle 2](#)) eingeladen. Die Probandinnen erhielten pro teilgenommenen Termin eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 120 Euro (50 Euro zu T1, 20 Euro zu T2 und 50 Euro zu T3).

2.1.3 Studienablauf

Um unterschiedliche Stressoren der Mutter, des Vaters und des Kindes vor, während und nach der Geburt zu erfassen, gliedert sich die Studie in drei Untersuchungstermine:

- **T1: pränatal** – im dritten Trimenon der Schwangerschaft (25. bis 40. SSW)
- **T2: perinatal** – 1. bis 3. Tag nach Geburt
- **T3: postnatal** – im 6. Monat nach Geburt

Die Erhebung der ausführlichen Anamnese und die psychiatrische Evaluation erfolgten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten durch die Studienmitarbeiter (drei Fachärztinnen der Psychiatrie und Psychotherapie, eine Diplompsychologin und die Referentin als Doktorandin). Nach Einarbeitung führte die Referentin im UMM Mannheim $n = 32$ Befragungen, abgesehen von der psychiatrischen Evaluation, selbstständig durch. Dies geschah unter anwesender Supervision durch Dr. med. M. Gilles. Die Untersuchungstermine T1 und T3 fanden in den Studienzentren oder bei den Probandinnen zu Hause statt, T2 in der Geburtsklinik bzw. auf der Wochenstation der jeweiligen Klinik. Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, zwecks

Datenerhebung, zu jedem Untersuchungstermin ihren Mutterpass (MUPA) und zusätzlich zu T3 das Untersuchungsheft des Kindes (U-Heft) mitzubringen.

2.1.4 Übersicht der einzelnen Untersuchungszeitpunkte T1, T2 und T3

Im Folgenden werden die Inhalte der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte T1 bis T3 detailliert dargestellt. Während **Tabelle 2** einen Gesamtüberblick über alle innerhalb der Studie durchgeführten Maßnahmen gibt, beschränkt sich die Beschreibung der einzelnen Untersuchungszeitpunkte auf die, für die Arbeit relevanten Daten und Erhebungsmethoden.

Tabelle 2: Übersicht des Studienablaufs

| Zeitpunkte | Inhalte |
|----------------|--|
| T1 - pränatal | <div data-bbox="411 920 877 1041"> Interview: <ul style="list-style-type: none"> psychiatrische-, somatische- und gynäkologische Anamnese </div> <div data-bbox="917 920 1417 1041"> Materialproben: <ul style="list-style-type: none"> Zirkadianes Saliva-Cortisolprofil der Mutter mittels Salivetten® </div> <div data-bbox="411 1086 877 1462"> Testinstrumente: <ul style="list-style-type: none"> <u>Psychometrie der Mutter:</u> M.I.N.I., LES, EDPS, PSS, PDQ, STAI-S, STAI-T, ASQ, NEO-FFI, PAI, MAQ, Soz-U, PFB_K, Coping, Schlaffragebogen, Ernährungsfragebogen <u>Psychometrie des Vaters:</u> LES; PBF-K </div> |
| T2 - perinatal | <div data-bbox="411 1518 877 1792"> Interview und MUPA: <ul style="list-style-type: none"> Geburtsdaten Apgar-Scores Anthropometrische Daten des Kindes bei Geburt Dokumentation perinataler Komplikationen </div> <div data-bbox="917 1518 1417 1960"> Materialproben: <ul style="list-style-type: none"> Asservierung von ca. 20 ml Nabelschnurblut Asservierung von ca. 3 g Plazenta (fetale und maternale Plazenta) Asservierung von ca. 5 ml Speichel von Mutter und Vater Wangenschleimhautabstrich beim Säugling an Tag 1-3 nach Geburt </div> <div data-bbox="411 1848 877 1960"> Testinstrumente: <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen Geburtsschmerz, Fragebogen Baby Blues </div> |

| | | |
|----------------------|---|---|
| T3- postnatal | <p>Interview:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychiatrische-, somatische- und gynäkologische Anamnese • Regulationsstörung Säugling <p>U-Heft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Säuglingsdaten: U3 bis U5-Untersuchungen <p>Sonstiges:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Videoaufzeichnung: Mutter-Kind-Interaktion (5-10min) | <p>Testinstrumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Psychometrie der Mutter:</u> LES, EPDS, PSS, STAI-S, IBQ, PSI, PBQ, CTQ, CA, EMKK, Soz-U, ASQ, NEO-FFI, MAQ, PFB_K, Coping, Stillfragebogen, Schlaffragebogen, Ernährungsfragebogen • <u>Psychometrie des Vaters:</u> LES, EPDS, PSS, STAI-T, STAI-S, NEO-FFI, PBF-K, CTQ, CA <p>Materialproben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zirkadianes Saliva-Cortisolprofil der Mutter mittels Salivetten® • Asservierung von Säuglingsurin aus einer präparierten Windel • Wangeschleimhautabstrich beim Säugling • |
|----------------------|---|---|

M.I.N.I. - Mini International Neuropsychiatric Interview; EPDS - Edinburgh Postnatal Depression Scale; PSS - Percieved Stress Scale ; LESn - Life Experience Survey negative life events; STAI-S - State-Trait Anxiety Inventory; STAI-T - State-Trait Anxiety Inventory; PAI - Prenatal Attachment Inventory; PDQ - Prenatal Distress Questionnaire; MAQ - Measurement of Attachment Qualities; Soz-U - Fragebogen zur Sozialenunterstützung; CTQ - Childhood Trauma Questionnaire; CA - Childhood Adversities; EMKK – Einstellungen von Müttern zu Kindern im Kleinstkindalter; NEO_FFI - Five Factor Inventory; ASQ - Anxiety Screening Questionnaire; IBQ - Infant Behaviour Questionnaire; PSI - Parenting Stress Index; PFB_K - Partnerschaftsfragebogen Kurzversion; PBQ - Postpartum Bonding Questionnaire

2.1.4.1 Untersuchung zum Zeitpunkt T1 – drittes Trimenon der Schwangerschaft (25. bis 40.SSW)

Zum ersten Termin wurde wiederholt auf die Freiwilligkeit der Teilnahme durch die Studienleiter hingewiesen und das schriftliche Einverständnis der Probandinnen eingeholt. Jeder eingeschlossenen Probandin wurde eine Probandennummer PO_001 bis PO_411 zugewiesen, um im weiteren Verlauf der Studie die Pseudonymisierung der Teilnehmerinnen zu gewährleisten.

Zum ersten Untersuchungstermin wurde eine ausführliche psychiatrische, somatische, gynäkologische, und familiäre Anamnese mit Hilfe eines, eigens für die Studie konzipierten, „Studienbuches“ erhoben. Des Weiteren wurden Angaben zum sozialen Umfeld, zur Schul- und Ausbildung sowie zur finanziellen Situation der

Probandin und des Kindsvaters erfasst. Die kindsvaterbetreffenden Fragen wurden fremdanamnestisch durch die Schwangere beantwortet.

Neben der Standardisierung der Befragung in allen drei Studienzentren, sollte die Verwendung des Studienbuches die pränatalen Einflüsse auf das Ungeborene umfassend abbilden.

Im Folgenden wird der Inhalt der Fragestellungen des Studienbuches zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der Inhalte: Studienbuch

| Studienbuch | |
|--|--|
| Umfassende allgemeine Anamnese | Somatische Anamnese Neurologische Anamnese Genetische Anamnese Medikamentöse Anamnese Allergien Psychiatrische Anamnese Substanzanamnese (Alkohol, Nikotin, Koffein, andere Substanzen) - aktuell und vor der Schwangerschaft Sportliche Betätigung - aktuell und vor der Schwangerschaft |
| Familienanamnese | Somatisch Neurologisch Genetisch Psychiatrisch |
| Gynäkologische Anamnese | Menarche, Zyklus Vorangegangene Schwangerschaften, Geburten Daten zum eigenen Schwangerschaftsverlauf und Geburt |
| Aktuelle Schwangerschaft | Schwangerschaftswoche Schwangerschaftskomplikationen (Früh- und Spätgestosen) Geburtshilfliche Besonderheiten |
| Gynäkologische- und geburtshilfliche Daten aus dem Mutterpass | Serologische Auffälligkeiten Besonderheiten in der Anamnese Terminbestimmung Gewichtsverlauf OGTT- Daten falls verfügbar (Oraler Glucosetoleranztest) |
| Sozialanamnese | Eigene Nationalität Herkunft und Nationalität der Eltern und Großeltern Beteiligung der Eltern/ Großeltern im 2. Weltkrieg Vertreibung oder Verfolgung während des 2. Weltkriegs Wohnumfeld (bisherige Wohnorte, aktueller Wohnort, Größe der Wohnung) |

| | |
|----------------------------------|--|
| Aktuelles soziales Umfeld | Anzahl Freunde und Angehörige Häufigkeit des Kontaktes Gesetzeskonflikte Familienstand Partnerschaft Erziehung der Kinder |
| Bildung und Beruf | Höchster allgemeinen Schulabschluss Höchster Ausbildung-, Hochschulabschluss Erwerbstätigkeit Nettoeinkommen (der Mutter und des Haushalts insgesamt) |

Die psychometrischen Charakteristika des Probandenkollektivs wurden anhand eines strukturierten psychiatrischen Interviews, der Deutschen Version des Mini International Neuropsychiatric Interviews (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998), erhoben. (Siehe 2.2.1)

Zur Erfassung der psychosozialen Stressbelastung und der Persönlichkeitsstruktur wurden 16 Selbsteinschätzungsfragebögen verwendet. Neben der Bearbeitung der Fragebögen, wurden die Probandinnen gebeten mittels Salivetten®-Röhrchen ihren Speichel zur Bestimmung des Stresshormons Cortisol zu sammeln. Die Beschreibung der Speichelgewinnung und der daraus ermittelten Cortisoltagesprofile findet sich unter 2.2.2 .

2.1.4.2 Untersuchung zum Zeitpunkt T2 – 1. bis 3. Tag nach Geburt

Zur Kennzeichnung der teilnehmenden Probandinnen wurde ein roter Aufkleber in Mutterpass und Patientenakte der Geburtsklinik angebracht. Unmittelbar nach der Geburt wurden Nabelschnurblut und Plazentaprobe der gekennzeichneten Studienteilnehmerinnen und ihrer Neugeborenen asserviert.

Mit vorab bereitgestellten Abnahmesets wurden drei bis fünf EDTA- und ein Vakuum-RNA-Röhrchen fetales Nabelschnurblut abgenommen sowie jeweils eine circa 3 cm große fetale- und maternale Plazentaprobe mittels Skalpell präpariert. Zur späteren Probandenzuordnung wurde jedes Probenröhrchen mit einem Barcode versehen. Ein Probenbegleitschein dokumentierte Datum und Zeitpunkt von Geburt und Probenentnahme sowie die jeweilige Probandennummer und Probenbarcode.

Um die Haltbarkeit der Plazentaprobe zu gewährleisten, erfolgte die sofortige Kühlung auf Trockeneis. Für die vorübergehende Lagerung und den Probentransport

standen in den teilnehmenden Kreißsälen zu jeder Zeit Styroporboxen gefüllt mit Trockeneis zur Verfügung. Der Probentransport erfolgte schnellstmöglich zur Verarbeitung in das Labor der Abteilung Genetische Epidemiologie unter Leitung von Prof. M. Rietschel, des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheims.

Patientenakte, Mutterpass und die zuständigen Hebammen und Ärzte lieferten geburtshilfliche Daten für das T2-Studienbuch. Hier wurden Geburtsmodus, -vorgang, eventuelle Komplikationen sowie Angaben bezüglich Geschlecht, Apgar-Score und anthropometrische Daten des Kindes erfasst.

Zwischen dem ersten und dritten postnatalen Tag wurde der zweite Untersuchungstermin T2 auf der Wochenstation durchgeführt. Neben der Befragung über den Geburtsschmerz erhielten die Probandinnen einen Fragebogen zur Erfassung postpartaler depressiver Symptomatik. Zur Bestimmung kindlicher Stresshormone wurde die Mutter gebeten die abgeschnittenen Fingernägel des Säuglings innerhalb der ersten drei Monate in einem dafür bereitgestellten Gefäß bis zum Untersuchungszeitpunkt T3 zu sammeln.

2.1.4.3 Untersuchung zum Zeitpunkt T3 – 6. Monat postnatal

Circa 22 Wochen nach der Geburt wurde erneut Kontakt mit den Studienteilnehmerinnen aufgenommen, um den letzten Untersuchungstermin T3 durchzuführen.

Es wurden wiederholt Daten zur somatischen, neurologischen, psychiatrischen und sozialen Anamnese mit Hilfe des Studienbuches (Abschnitt T3) erhoben. Ebenfalls wurden die Fragen zu Lebensstil, Genussmitteln, Partnerschaft und zur beruflichen und finanziellen Situation erneut gestellt um mögliche Veränderungen im Vergleich zum Zeitpunkt T1, vor der Geburt, zu ermitteln. Zur Beurteilung der frühkindlichen Entwicklung wurden die Daten der Vorsorgeuntersuchungen U2 bis U5 vom Untersuchungsheft des Kindes in das Studienbuch übertragen.

Die psychosoziale Stressbelastung und die mütterliche Bindung zum Kind wurden mittels Selbsteinschätzungsfragebögen abgebildet. Dabei umfassen die T3 Unterlagen 19 Fragebögen, von denen 12 identisch mit denen zum Zeitpunkt T1 sind. Die anderen Fragebögen beziehen sich vorrangig auf die durch den Säugling neu entstandene Situation.

Zur Materialgewinnung für die mütterliche und kindliche Cortisolbestimmung wurden Salivetten®-Röhrchen für die Mutter und eine präparierte Windel zur Asservierung des kindlichen Urins ausgehändigt.

2.2 Methoden

Die Daten für diese Arbeit wurden, wie oben beschrieben, mittels strukturierten Interviews, Fragebögen und aus Materialproben gewonnen. Zum Einsatz kamen Interviews zur Anamnese der Lebensumstände und psychiatrischer Störungen. Selbsteinschätzungsfragebögen dienten zur Erfassung des Stresserlebens und der Persönlichkeitsstruktur. Die verwendeten Testinstrumente sind speziell für die Erhebung von Stressbelastung und emotionalen Veränderungen während der Schwangerschaft geeignet. (Nast et al., 2013)

Als Material zur Bestimmung des Stresshormons Cortisol wurden Saliva-Proben der Mutter und Fingernagelabschnitte der Säuglinge asserviert.

Die verwendeten Testinstrumente und Untersuchungsverfahren werden im Folgenden näher beschrieben.

2.2.1 Testinstrumente

2.2.1.1 Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I (Sheehan et al., 1998)

Das *mini international neuropsychiatric Interview*, kurz M.I.N.I. ist ein Inventar zur Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen angelehnt an die DSM-IV und ICD-10 Kriterien. Es wird zur Evaluation psychiatrischer Störungen wie Major Depression, Persönlichkeitsstörungen, Psychosen, Angst-, Zwangs-, und Essstörungen herangezogen. Das M.I.N.I. ist das weltweit am häufigsten verwendete strukturierte psychiatrische Interview. Wegen seiner kurzen Dauer von circa 15 Minuten ist dieses Inventar zudem gut für epidemiologische- und klinische Studien geeignet. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Version 5.0.0 von Ackenheil verwendet (Ackenheil et al., 1999).

Retest-Reliabilitäten der Originalversion liegen zwischen $r_{tt} = .35$ und $r_{tt} = 1.00$, wobei 61 % der Diagnosen über $r_{tt} = .75$ und nur eine Diagnose „Aktuelle Manie“ unter

$r_{tt} = .45$ fiel. (Sheehan et al., 1998) Das M.I.N.I. erwies sich als valide gegenüber dem Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (Amorim et al., 1998).

2.2.1.2 Life Experiences Survey, LES (Sarason et al., 1978)

Dieses Testinstrument dient der Erfassung von Lebensereignissen. Die Art und subjektive Beurteilung des Ereignisses soll Aufschluss über die Anpassungsleistung der Person geben. In 42 Items werden Veränderungen in unterschiedlichen Lebensbereichen abgefragt:

Tabelle 4: Übersicht der Inhalte: Life Experiences Survey

| Beispiele Items LES | |
|--|---|
| Familiäre Situation | Hochzeit, Familienzuwachs, Trennung, Scheidung, Auszug eines Kindes |
| Bedrohung der eigenen körperlichen Integrität oder einer Bezugsperson | Tod, Fehlgeburt, Abtreibung, Erkrankung |
| Berufliche Veränderungen | Einstieg in das Berufsleben, Anstellungswechsel, Verlust des Arbeitsplatzes |
| Änderung sozialer Beziehungen | Konflikte mit Partner und Familie, sexuelle Probleme, Abnahme sozialer Kontakte |
| Änderung der Lebensgewohnheiten | Umzug, Auszug aus dem Elternhaus, Ess- und Schlafgewohnheiten |
| Veränderte finanzielle Situation | Wertverlust der Geldanlage, Kreditaufnahme |
| Kleinere Gesetzeskonflikte | Ruhestörung, Strafzettel |

Die Liste der 47 Items kann durch den Probanden um drei weitere Lebensereignisse ergänzt werden. Die zutreffenden Lebensereignisse werden über eine 7-stufige bipolare Ratingskala bezüglich der Richtung (positiv vs. negativ) und des Einflusses auf das Leben von äußerst negativ (-3) bis äußerst positiv (+3) bewertet. Der Befragungszeitraum umfasst das vergangene Jahr, unterteilt auf die zurückliegenden 0 bis 6 respektive 7 bis 12 Monate.

Durch Addition der negativ bewerteten Lebensereignisse ergibt sich ein Gesamtwert an negativ erlebten Veränderungen im letzten Jahr. Das gleiche gilt für positiv gewertete Ereignisse. Die Summe aller negativen und positiven Ereignisse stellt die Gesamtmenge der stattgefundenen Veränderungen dar.

Die Retest-Reliabilität der Summe der negativen Lebensereignissen nach fünf bis sechs Wochen liegt zwischen $r_{tt} = 0,56$ und $r_{tt} = 0,88$. (Sarason et al., 1978)

Die Werte der negativen Lebensereignissen korrelieren signifikant mit Angst als Zustand und Eigenschaft, gemessen am State-Trait Angstinventar (State-Angst: $r = 0,46$ und Trait-Angst: $r = 0,29$). Positive signifikante Korrelationen konnten auch mit Depression (Beck Depression Inventory) $r = .24$ und externaler Kontrollüberzeugung (Rotters Locus of Control) $r = .32$ gefunden werden. Das Inventar zeigt sich weitgehend unabhängig von der aktuellen Stimmungslage des Probanden sowie von Verzerrungen durch allgemeine soziale Erwartungen. (Sarason et al., 1978)

2.2.1.3 Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS (Cox et al., 1987)

Cox, Holden und Sagovsky haben 1987 die Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) ursprünglich zur Diagnostik postpartaler depressiver Störungen entwickelt (Cox et al., 1987). Die Validierung des Testinstrumentes erfolgte sowohl an pränatalen-, nicht-schwangeren und männlichen Probandenkollektiven (Cox et al., 1996; Matthey et al., 2001; Peterson, B. D. et al., 2006). Heute ist die EPDS das weltweit gebräuchlichste Screeninginstrument zur Detektion depressiver Symptome in der Pränatalperiode. Um dem weiten Einsatzbereich der EPDS Rechnung zu tragen, wurde der Name kürzlich in Edinburgh Depression Scale EDS geändert. Im Folgenden wird noch die ursprüngliche Bezeichnung EPDS beibehalten. Die verwendete deutschsprachige Version wurde 1998 von Bergant und Kollegen adaptiert (Bergant et al., 1998).

Das EPDS Inventar umfasst zehn Aussagen zum aktuellen Befinden der Mütter in den letzten sieben Tagen. In einer 4-stufigen Linkertskala geben die Befragten an, wie häufig sie in den letzten Tagen Gefühlszustände wie beispielsweise Freude, Angst, Trauer und Überforderung erlebt haben. Der Schweregrad der Symptomatik korreliert mit der Höhe der Gesamtpunktzahl, die durch Addition der Einzelpunktwerte (0 – 3 Punkte) zwischen 0 und 30 Punkten liegen kann.

Die interne Konsistenz der deutschen Adaptation wird mit $\alpha = 0,81$ und die Halbierungsreliabilität mit $r = 0,82$ angegeben. Der Schwellenwert zur Diagnose einer Depression von 12 Punkten in der Originalversion wurde in der deutschsprachigen Adaptation auf 10 Punkte gesenkt, um schon leichte Depressionen nach Kriterien der

ICD-10 mit dem Testinstrument zu erfassen (Bergant et al., 1998). Verschiedene Validierungsstudien empfehlen die Trennwerte der EPDS dem Schwangerschaftszeitpunkt anzupassen (Bunevicius et al., 2009; Su et al., 2007). Für das erste Trimester ist ein cut-off von 11 Punkten, für das zweite und dritte Trimester ein cut-off von 10 Punkten empfohlen (Bergink et al., 2011).

2.2.1.4 Perceived Stress Scale, PSS (Cohen et al., 1983)

Um das globale subjektive Stresserleben der Probandinnen zu messen, wurde eine deutsche Übersetzung der amerikanischen Originalversion der Perceived Stress Scale (PSS) von Cohen et al. verwendet. Die PSS misst in 14 Items das Stressausmaß verschiedener Alltagssituationen, die als unerwartet, unkontrollierbar und überfordernd erlebt werden. Diese drei Gefühlszustände spielen eine zentrale Rolle im allgemeinen Stresserleben (siehe hierzu 1.1.1).

Um den Grad des Stresserlebens zu messen, wird die Häufigkeit dieser Situationen im letzten Monat über eine 5-stufige Linkertskala (0 = nie bis 4 = sehr häufig) erfasst. Die Summe der Antwortenwerte zwischen 0 und 56 Punkten gibt das Ausmaß der aktuellen subjektiven Stresserleben wieder.

Die Testgütekriterien der Originalversion werden mit einer internen Konsistenz zwischen $\alpha = .84$ und $\alpha = .86$ sowie mit einer Retest-Reliabilität von $r_{tt} = 0,85$ (im zweitägigen Intervall) und $r_{tt} = 0,55$ (im sechswöchigen Intervall) angegeben. Die geringere Zuverlässigkeit der Testwiederholung nach einem längeren Zeitraum ist nach Cohen et al. dem Zustandscharakter des Stresserlebens geschuldet.

Es wurden signifikante, positive Korrelationen ($r = 0,55$) zwischen der PSS und Depressivität (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D) gefunden. Korrelationen mit der Anzahl der Lebensereignissen (Life-Event Scores) erwiesen sich als gering bis moderat, jedoch signifikant positiv ($r = 0,17$ bis $r = 0,39$). (Cohen et al., 1983)

2.2.1.5 Prenatal Distress Questionnaire, PDQ (Yali & Lobel, 1999)

Zur Erfassung der schwangerschaftsspezifischen Belastungen und Sorgen (siehe auch 1.2.3), haben Yali und Lobel 1999 einen 12 Items umfassenden Fragebogen, den Parental Distress Questionnaire (PDQ), entwickelt. Das Ausmaß der Besorgnis

über die bevorstehende Geburt, die Gesundheit des Kindes, die körperlichen und emotionalen Veränderungen während der Schwangerschaft und die Auswirkung dieser neuen Situation auf die Beziehung und das soziale Umfeld werden auf einer fünf-stufigen Linkertskala (0 = trifft gar nicht zu; 4 = trifft sehr stark zu) bewertet.

Der Gesamtsummenscore von 0 bis 48 Punkten gibt die individuelle schwangerschaftsspezifische Stressbelastung an. Die interne Konsistenz zeigte sich hoch mit Cronbach's $\alpha = 0,81$. In der Korrelationen mit globalem Distress zeigten sich moderat aber signifikant positiv ($r = 0,53$, $p < 0,01$) Zusammenhänge. 72 % der Varianz konnten nicht erklärt werden, sodass davon auszugehen ist, dass die schwangerschaftsspezifische Stressbelastung als eigener und unabhängiger Faktor der akuten Stressbelastung angesehen werden kann. (Yali & Lobel, 1999). Eine deutschsprachige Veröffentlichung des PDQ existiert bisher nicht, daher wurde eine deutsche Übersetzung des Fragebogens verwendet.

2.2.1.6 State-Trait-Angstinventar, STAI-S/T (Spielberger, Gorsuch und Lushene, 1970)

Das State-Trait-Angstinventar ist das gebräuchlichste Testinstrument zur Erfassung von Angst als Zustand und Eigenschaft. Es wurde erstmals 1970 von Spielberger und Kollegen vorgestellt und 1983 in die heutige Version überarbeitet (Spielberger et al., 1983). Laux und Kollegen übersetzten 1981 die Originalversion ins Deutsche (Laux et al., 1981).

Das State-Trait-Angstinventar unterscheidet zwei Skalen (State und Trait), welche je nach Fragestellung getrennt voneinander eingesetzt werden können. Die State-Angst beschreibt einen vorübergehenden, emotionalen Angstzustand, der situationsabhängig in seiner Intensität variiert. Die Trait-Angst hingegen stellt ein anhaltendes Persönlichkeitsmerkmal, im Allgemeinen Ängstlichkeit, dar. Insgesamt können mit diesem Testinstrument die Angst als Zustand (State-Angst) und die Angst als Eigenschaft (Trait-Angst) beurteilt werden. Beide Skalen umfassen 20 Gefühlszustände, welche auf einer vierstufigen Linkertskala nach ihrer Häufigkeit von fast nie (1) bis fast immer (4) einordnet werden. Der erreichbare Gesamtsummenscore der jeweiligen Inventare liegt zwischen 20 und maximal 80 Punkten und spiegelt den Grad der Ängstlichkeit wieder. Hierbei korreliert die Höhe der Punktzahl positiv mit dem Ausmaß der Angst. Die interne Konsistenz wird für beide Skalen mit $\alpha = .92$ angegeben (Laux et al., 1981).

STAI-State (STAI-S)

Das STAI-S erfasst den aktuellen Gefühlszustand respektive die Angst als Zustand in diesem Moment. 10 Feststellungen sind im Sinne von Ängstlichkeit und 10 im Sinne von Angstfreiheit formuliert. Die unterschiedlichen Werte der Retest-Reliabilitäten nach dreiundsechzig Tagen zwischen $r_{tt} = 0,22$ und $r_{tt} = 0,53$ sind der großen Variabilität der Angst als Zustand geschuldet (Spielberger et al., 1983).

STAI-Trait (STAI-T)

Das STAI-T testet Angst als persönliche Eigenschaft im Allgemeinen, wobei sich dreizehn Feststellungen auf Ängstlichkeit und sieben auf Angstfreiheit beziehen. Das STAI-T erfasst die Persönlichkeitsstruktur als überdauerndes Persönlichkeitsmerkmal und zeigt nach dreiundsechzig Tagen mit Werten zwischen $r_{tt} = 0,70$ und $r_{tt} = 0,90$ eine höhere Retest-Reliabilität als der STAI-S (Spielberger et al., 1983).

2.2.1.7 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar, NEO-FFI (Costa und McCare, 1992)

Das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar von Costa und McCare ist ein vielfach eingesetztes multidimensionales Persönlichkeitsinventar. Umfangreiche Faktorenanalysen konnten aus persönlichkeitsbeschreibenden Adjektivskalen fünf robuste Dimensionen, die „Big Five“, zur Erfassung der Persönlichkeitsstruktur extrahieren. (Costa & McCrae, 1992) Das Modell der „Big Five“ hat sich international in der Persönlichkeitsforschung etabliert. Die Originalversion nach Costa und McCare und ihre Übersetzung ins Deutsche nach Borkenau und Ostendorf beinhalten 60-Items zur Erfassung der fünf Faktoren – Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Die Beurteilung der Items erfolgt fünfstufig nach dem Grad der Zustimmung: starke Zustimmung – Zustimmung – neutral – Ablehnung – starke Ablehnung. Die fünf-jahres Retest-Reliabilität der deutschen Version liegt zwischen $r_{tt} = .71$ und $r_{tt} = .82$, die interne Konsistenz der fünf Skalen zwischen $\alpha = .72$ und $\alpha = .87$ (Borkenau & Ostendorf, 1993). Eine ökonomische Alternative, bei erhaltener Reliabilität und Konstruktvalidität, bietet die in unserer Studie verwendete 30-Items umfassende Kurzversion des NEO-FFI nach Körner und Kollegen (Körner et al., 2008).

2.2.2 Cortisol-Bestimmung aus dem Speichel

Die Bestimmung des mütterlichen Stresshormons Cortisol erfolgte aus Speichelproben, welche zum ersten Untersuchungstermin T1 im Mittel in der ($M \pm SD$) $36,77 \pm 1,89$ SSW p.m. gesammelt wurden.

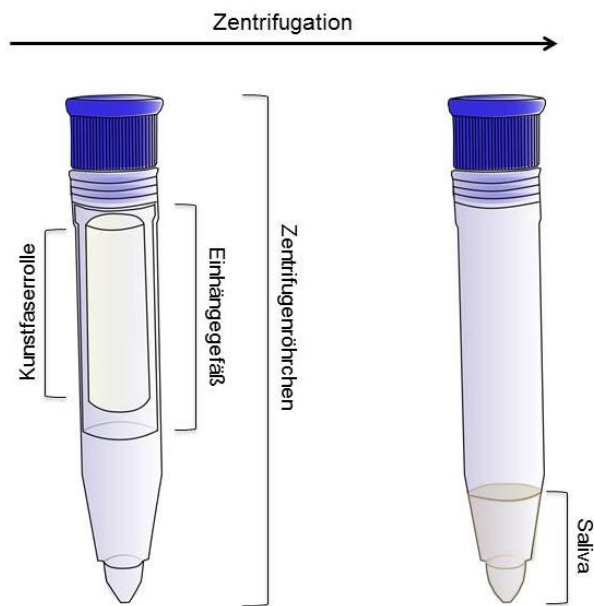
Die Menge an freien, nicht an Proteine gebundenen, Cortisols im Speichel korreliert stark mit den Konzentrationen des freien Cortisols im Blutplasma (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Im Vergleich zur Cortisolbestimmung aus Blutplasma, umgeht die non-invasive Cortisolbestimmung aus Speichel die Problematik der Stressinduktion – und somit eine mögliche Verfälschung der Cortisolwerte – während der Blutentnahme mittels Kanüle. Da kein Arzt zur Probenentnahme benötigt wird, können die Probandinnen die Speichelsammlung selbstständig zu Hause durchführen. Insgesamt stellt die Cortisolmessung aus Speichel eine zuverlässige aber non-invasive und unkompliziertere Art der Probengewinnung im Vergleich zur Blutentnahme dar. Eine Alternative zu Saliva-Proben bietet die Cortisolbestimmung aus Biomaterialien wie Urin, Fingernägeln oder Haaren.

Zur Gewinnung der Speichelproben wurden Speichelkollektoren der Firma Sarstedt verwendet. Die „Salivetten® Cortisol“ wurden speziell für die Cortisolbestimmung entwickelt und liefern auch bei kleinen Speichelmengen oder geringen Cortisolspiegeln ein exaktes Analyseergebnis.

Die „Salivetten® Cortisol“ bestehen aus einer circa 2 cm langen Kunstfaserrolle, die in einem Einhängegefäß innerhalb eines Zentrifugenröhrchen aufbewahrt wird.

Zur Probengewinnung soll die Kunstfaserrolle in den Mund gelegt werden bis sie nach circa 30-45 Sekunden mit Speichel durchdrängt ist. Anschließend wird diese wieder zurück in das Einhängegefäß gelegt und mit dem Stopfen fest verschlossen. Durch Zentrifugieren sammelt sich klarer Speichel im unteren Gefäß, welcher zur Hormonanalyse verwendet wird.

Abbildung 4: Aufbau der Salivetten®



© Henrike Otto, 2015

Die Probandinnen erhielten zum Studienzeitpunkt T1 drei „Salivetten® Cortisol“ zusammen mit einer Instruktion und einem Entnahmeprotokoll (Anhang 5). Alle Salivetten® waren mit der jeweiligen Probandennummer gekennzeichnet und mit I bis III durchnummeriert. Die erste der drei Proben (I) sollte direkt nach dem Aufwachen, noch vor dem Aufstehen, gesammelt werden, die zweite Probe (II) 30 Minuten später und die letzte Probe (III) vor dem Schlafengehen, mit einem Abstand von circa 14-16h zur ersten Probe. Bis zum Versand der Proben sollte eine Lagerung im Kühlschrank erfolgen und im beigelegten Protokoll Datum und Uhrzeiten der Probenentnahmen eingetragen werden.

Um korrekte Ergebnisse zu erhalten, wurden die Teilnehmerinnen gebeten 30 Minuten vor Entnahme nichts zu essen oder zu trinken sowie das Zähneputzen und Rauchen zu unterlassen. Des Weiteren sollte am Tag der Probengewinnung keine akute Krankheit vorliegen und auf Sport verzichtet werden.

Unter Beachtung dieser Voraussetzungen sammelten 371 Probandinnen die Speichelproben und schickten diese am Folgetag per Post an das Schlaflabor des ZI Mannheims zurück. Die fehlende Kühlung von 1-2 Tagen auf dem Postweg ist für die Proben nicht schädlich. Im Schlaflabor des ZI Mannheims erfolgte die Aufbereitung der Proben zur anschließenden Cortisolbestimmung im Speziallabor. Vor Bearbeitung wurden alle eingetroffenen Salivetten® auf Richtigkeit der Probandennummer und auf Vollständigkeit des Entnahmeprotokolls hin kontrolliert.

Zur Aufbereitung der Speichelproben erfolgte die Zentrifugation der Salivetten® für 4 Minuten bei 25°C mit 3000 x g. Hierdurch wird der Speichel als klare Flüssigkeit am Boden des Zentrifugenröhrchens angesammelt, welcher anschließend in kleinere konische Probenröhrchen zur weiteren Verarbeitung pipettiert wurde. Bis zur Cortisolanalyse im Speziallabor erfolgte die Lagerung der aufbereiteten Saliva-Proben bei -25°C.

Die Cortisolbestimmung wurde von Prof. Dr. C. Kirschbaum, Lehrstuhl Biopsychologie, an der Technischen Universität Dresden durchgeführt. Da die Varianz unterschiedlicher Kits unmerklich ausfällt, wurden die Proben in mehreren Chargen an das Labor versendet.

Die Konzentration des Speichelcortisols wurde mittels zeitaufgelösten Fluoreszenz-Immunoassays (time resolved fluorometric immunoassay - TRFIA) gemessen. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,43 nmol/l mit Intra- und Inter-Assayvariabilitäten unter 10 %. Zur Qualitätskontrolle erfolgte die doppelte Messung jeder zweiten Probe.

2.2.3 Steroid-Bestimmung aus den Fingernägeln

Zur Analyse der kindlichen Stressbelastung in utero wurden die Fingernagelabschnitte der Säuglinge auf Cortisol, dessen inaktiviertes Metabolit Cortison und Dehydroepiandrosteron (DHEA) hin untersucht. Während sich die erste fetale Nagelanlage um die 8. SSW präformiert, entwickelt sich die fetale Nagelplatte ab der 14. SSW und erreicht ab circa der 20. SSW die Fingerkuppe. Endogene Hormone gelangen durch passive Diffusion aus den Kapillaren in die Nagelmatrix und werden während der Keratinisierung in die Nagelplatte eingeschlossen. (de Berker et al., 2007) Die Cortisolbestimmung aus Fingernägeln ermöglicht den Nachweis akkumulierter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum. Zur Abbildung der Stressbelastung über diesen Zeitraum in utero wurden die Probandinnen gebeten alle abgeschnittenen Fingernägel ihrer Säuglinge innerhalb der ersten drei Lebensmonate in einem dafür vorgesehenen Behältnis zu sammeln. Analog der Saliva-Proben wurden die Fingernägel Abschnitte per Post zur Weiterverarbeitung an das Schlaflabor des ZI Mannheims zurückgesendet und dort auf Richtigkeit der Probandennummer hin überprüft. Die Bestimmung der Steroide Cortisol, Cortison und DHEA aus den Fingernägeln wurde von Prof. Dr. C.

Kirschbaum, Lehrstuhl Biopsychologie, an der Technischen Universität Dresden durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (liquid chromatography mass spectrometry - LC/MS). Die Intra- und Inter-Assayvariabilität ist mit 15 % anzunehmen. Jede zweite Probe wurde zur Qualitätskontrolle doppelt gemessen.

2.3 Statistik

Die Sicherung und Aufarbeitung der Studiendaten sowie die statistischen Analysen wurden mittels SPSS® Statistics von IBM® (Version 21 für Windows) durchgeführt. Zu Beginn wurde der Datensatz mittels explorativer Datenanalyse auf Muster, Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten analysiert. Hierbei erfolgte die Identifikation und aus Plausibilitätsgründen die Entfernung extremer Ausreißer und Variablenwerten, welche unter nicht standardisierten Bedingungen erhoben wurden. Vor Anwendung von statistischen Testverfahren wurden die Variablen auf Normalverteilung und Varianzhomogenität hin überprüft. Waren diese Voraussetzungen nicht gegeben, kamen non-parametrischer Testverfahren oder bei nicht gegebener Varianzhomogenität die Verwendung robuster Testverfahren zum Einsatz. Zur deskriptiven Analyse des Stichprobenkollektivs wurden für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten in Prozentwerten sowie für metrische Variablen Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$) angegeben. Zur Dimensionsreduktion interkorrelativer Variablen wurden Hauptkomponentenanalysen durchgeführt. Die Überprüfung der Hypothesen erfolgte mittels Korrelationsanalysen, Varianzanalysen und multipler linearer Regressionsanalysen. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha p < .05$ festgelegt. Die abgebildeten Grafiken wurden mittels SPSS® Statistics von IBM® (Version 21 für Windows) und Microsoft PowerPoint (Version 2010 für Windows) erstellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Beschreibung des Probandenkollektivs

Im Folgenden wird das untersuchte Probandenkollektiv von $N = 405$ Frauen und deren Neugeborenen $N = 405$ deskriptiv beschrieben. Eine Übersicht der Kennzahlen des Probandenkollektivs zeigt **Tabelle 5** und **Tabelle 6**.

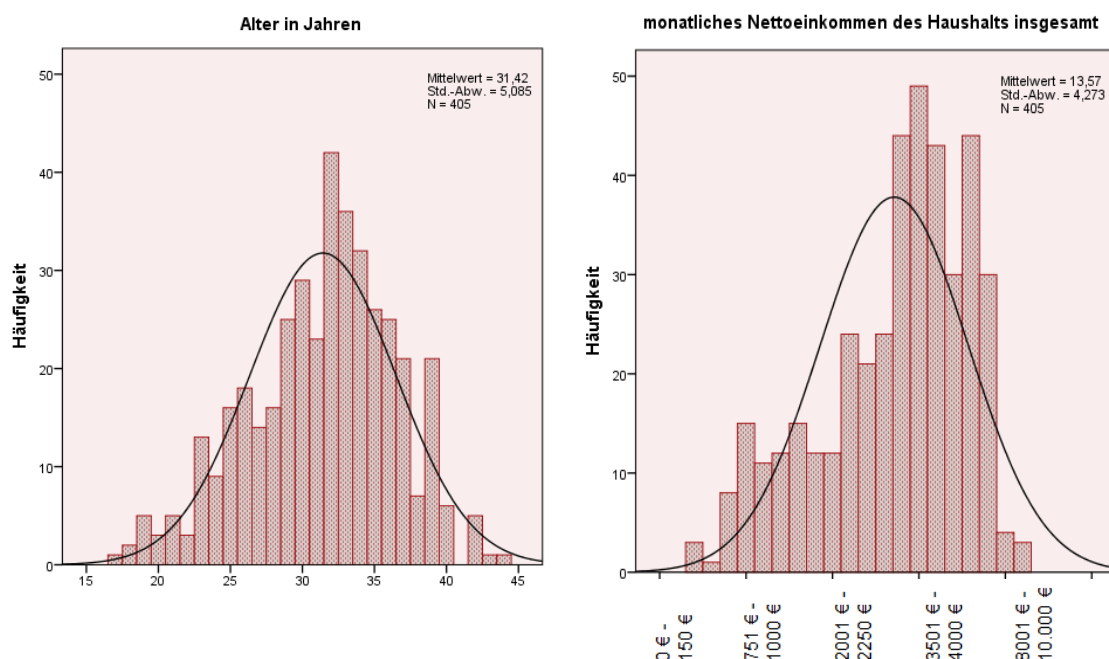
Die Frauen befanden sich bei Studieneintritt zum Untersuchungstermin T1 in der ($M \pm SD$) $36,77 \pm 1,89$ SSW p.m. und waren im Mittel ($M \pm SD$) $31,42 \pm 5,09$ Jahre alt, wobei die jüngste Probandin 17 und die älteste 44 Jahre alt waren.

93,3 % der Probandinnen hatten zu diesem Zeitpunkt eine feste Partnerschaft, davon erlebten 92,1 % eine ausreichende Unterstützung ihres Partners während der Schwangerschaft.

Bezüglich des Bildungsstandes wiesen 98,8 % des Studienkollektivs einen Schulabschluss auf. Der überwiegende Teil der Probandinnen genoss eine universitäre (45,3 %) oder eine berufliche Weiterbildung (39,4 %). Während 1 % der Probandinnen über keinen Schulabschluss verfügte, genossen 12,4 % zwar einen Schulabschluss jedoch keine berufliche Weiterbildung.

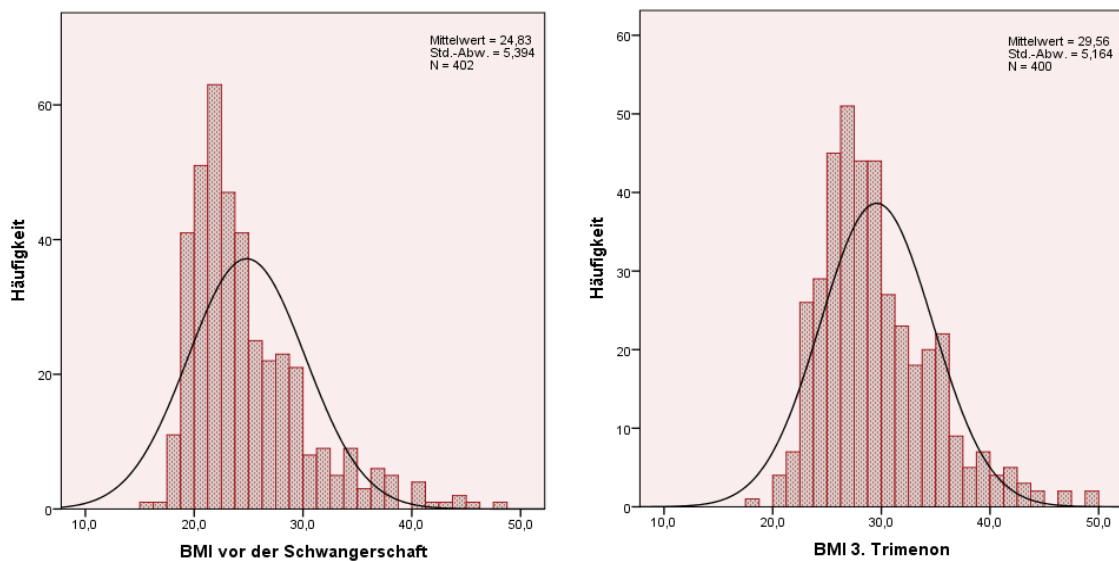
Das durchschnittliche Nettoeinkommen des Probandenkollektivs pro Haushalt lag zwischen 3000 € und 3500 € pro Monat.

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung: Alter der Mutter/ monatliches Nettoeinkommen des Haushalts



Zur Orientierung der körperlichen Konstitution der Probandinnen wurde der Body-Mass-Index (BMI) aus Körpergewicht dividiert durch die Körpergröße im Quadrat (kg/cm^2) errechnet. Dieser lag vor der Schwangerschaft durchschnittlich im oberen Normbereich bei ($M \pm SD$) $24,83 \pm 5,39$, im letzten Trimenon der Schwangerschaft zu T1 bei ($M \pm SD$) $29,56 \pm 5,16$. Zwei Gewichtsmessungen erfolgten vor der 17. SSW und wurden wegen fehlender Vergleichbarkeit und Plausibilität aus dem Datensatz entfernt.

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung BMI vor der Schwangerschaft/ 3. Trimenon



An einer somatischen Vorerkrankung zu leiden, gaben mehr als die Hälfte (56,3 %) der Probandinnen an. Bei 14,3 % der Befragten lag zum Untersuchungszeitpunkt eine Form von Diabetes bzw. eine gestörte Glucoseintoleranz vor.

Zur Abschätzung einer Risikoschwangerschaft werden im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen vorhandene Risikofaktoren der Schwangeren individuell im Mutterpass dokumentiert. Die Anzahl dieser Risikofaktoren aus dem Mutterpass lagen bei dem vorliegenden Stichprobenkollektiv im Mittel bei ($M \pm SD$) $2,60 \pm 1,90$.

Psychiatrische Erkrankungen im eingeschlossenen Studienkollektiv wurden über das strukturierte psychiatrische Interview M.I.N.I. erfasst. Dabei wiesen knapp 6 % der Probandinnen zum ersten Untersuchungstermin T1 eine depressive Erkrankung, fast 9 % eine Angststörung und circa 4 % eine sonstige psychiatrische Erkrankung auf.

81 % der Schwangeren zeigten zu diesem Zeitpunkt keine psychischen Auffälligkeiten.

Der Konsum bekannter Noxen wie Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus wurde getrennt für Früh- und Spätschwangerschaft erfasst. Im Verlauf der Gestation zeigt sich eine deutliche Reduktion des Nikotin- und Alkoholkonsums. So wurde der Nikotinkonsum im Verlauf der Schwangerschaft von 14,7 % der Probandinnen eingestellt. In der Spätschwangerschaft konsumierten noch 9,9 % der Probandinnen Nikotin, wobei der tägliche Konsum mit 1 bis 25 Zigaretten pro Tag angegeben wurde. Alkohol wurde in der Frühschwangerschaft in 123 Fällen konsumiert. Dabei lag während der Frühschwangerschaft der durchschnittliche Gesamtkonsum bei 65 g Alkohol mit einem Maximum von 8680 g Gesamtalkohol pro Woche. In der Spätschwangerschaft reduzierte sich der Alkoholkonsum des Studienkollektivs um 29,3 % gegenüber der Frühschwangerschaft und lag bei 1,5 %, mit einer Spanne von 0 g bis 40 g Alkohol pro Woche. Ein Drogenabusus während der Schwangerschaft wurde in vier Fällen angegeben.

Abbildung 7: Vergleich des Nikotin- und Alkoholkonsums in Früh-/ Spätschwangerschaft

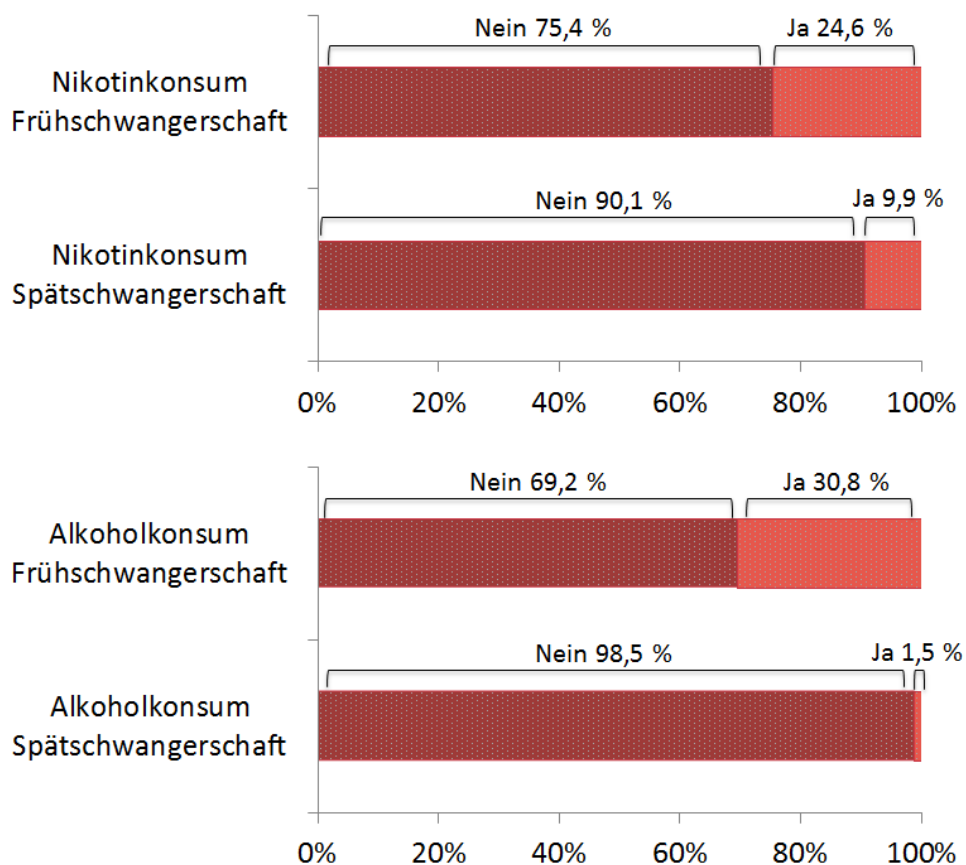


Tabelle 5: Kennwerte des Studienkollektivs: Mütter

| Variable | | N | M/% | SD |
|---|-----------------------|-----|-------------|------|
| Alter der Mutter im 3. Trimenon (Jahre) | | 405 | 31,42 | 5,09 |
| Schwangerschaftswoche (SSW p.m.) | | 362 | 36,77 | 1,89 |
| Parität (%) | Primipara | 405 | 53,6 | |
| | Multipara | | 46,4 | |
| Schulabschluss (%) | Keinen | | 1,0 | |
| | in Ausbildung | | 0,2 | |
| | Hauptschule | | 10,9 | |
| | Realschule | | 23,8 | |
| | Abitur und FHR | | 64,1 | |
| Monatliches Nettoeinkommen pro Haushalt (%) | < 750€ | 405 | 2,9 | |
| | 751 - 1500€ | | 9,4 | |
| | 1501 - 3000€ | | 26,7 | |
| | 3001 - 4500€ | | 33,6 | |
| | > 4501€ | | 27,4 | |
| Lebenssituation (%) | Mit Partner | 405 | 93,3 | |
| | Ohne Partner | | 6,7 | |
| BMI in der Spätschwangerschaft (kg/m ²) | | 400 | 29,56 | 5,16 |
| Range (kg/m ²) | | | 18,6 – 49,5 | |
| Nikotinkonsum in der Frühschwangerschaft (%) | Nein/ Ja | 394 | 75,4/ 24,6 | |
| | Range (Anzahl gesamt) | | 0 - 2240 | |
| Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | Nein/ Ja | 404 | 90,1/ 9,9 | |
| | Range (Anzahl/ Tag) | | 0 - 25 | |
| Alkoholkonsum in der Frühschwangerschaft (%) | Nein/ Ja | 399 | 69,2/ 30,8 | |
| | Range (g gesamt) | | 0 - 8680 | |
| Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | Nein/ Ja | 405 | 98,5/ 1,5 | |
| | Range (g/ Woche) | | 0 – 0,2 | |
| Somatische Erkrankungen (%) | | 405 | 43,7/ 56,3 | |
| Diabetes/ Gestationsdiabetes/ path. Glucoseintoleranz zu T1 (%) | Nein/ Ja | 405 | 85,7/ 14,3 | |
| | | | | |
| Aktuelle psychiatrische Diagnose nach M.I.N.I. (%) | Keine | 405 | 81,0 | |
| | Depression | | 5,9 | |
| | Angststörung | | 8,9 | |
| | Sonstige | | 4,2 | |
| Risikofaktoren laut Mutterpass (%) | 0 Faktoren | 397 | 12,6 | |
| | 1 – 5 Faktoren | | 80,1 | |
| | 6 – 10 Faktoren | | 7,3 | |

M – Mittelwert; SD – Standardabweichung; FHR – Fachhochschulreife; SSW p.m. – Schwangerschaftswoche post menstruationem; M.I.N.I. – Mini International Neuropsychiatric Interview

Die N = 405 Kinder der Probandinnen (52,1 % Mädchen; 47,9 % Jungen) kamen im Mittel in der ($M \pm SD$) $39,56 \pm 1,40$ SSW, mit einer Spanne von 30. bis 42. SSW zur Welt. Knapp zwei Drittel (70,6 %) der Kinder wurden spontan entbunden, ungefähr ein Drittel (29,4 %) kam per primärer oder sekundärer Sectio zur Welt. Die anthropometrischen Daten der Neugeborenen sind in **Tabelle 6** aufgeführt und lagen im Mittel bei ($M \pm SD$) $3388,85 \pm 482,22$ g Geburtsgewicht, ($M \pm SD$) $51,84 \pm 2,53$ cm Größe und ($M \pm SD$) $34,91 \pm 1,50$ cm Kopfumfang bei Geburt.

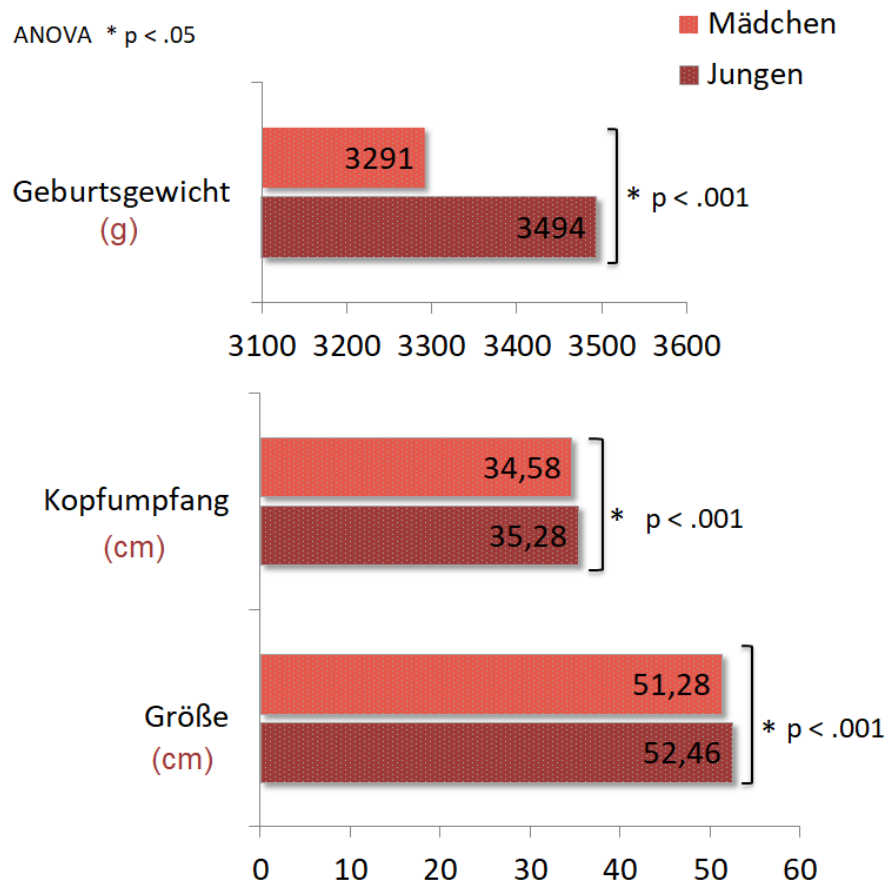
Tabelle 6: Kennwerte des Studienkollektivs: Neugeborene

| Variable | | N | M/% | SD |
|----------------------------|-----------------|-----|-------------|--------|
| Gestationsalter bei Geburt | SSW p.m. | 405 | 39,56 | 1,40 |
| | Tage | | 276,91 | 9,83 |
| Geburtsmodus | Spontan | 405 | 64,4 | |
| | Sek. Sectio | | 16,3 | |
| | Prim. Sectio | | 13,1 | |
| | Forceps/ Vakuum | | 6,2 | |
| Geschlecht | männlich | 405 | 47,9 | |
| | weiblich | | 52,1 | |
| Gewicht bei Geburt (g) | | 405 | 3388,85 | 482,22 |
| Range (g) | | | 1600 - 4690 | |
| Größe bei Geburt (cm) | | 405 | 51,84 | 2,53 |
| Range (cm) | | | 40,0 – 60,0 | |
| Kopfumfang bei Geburt (cm) | | 405 | 34,91 | 1,50 |
| Range (cm) | | | 27,5 – 40,0 | |
| APGAR* Score gesamt | | 403 | 28,22 | 2,14 |
| Range | | | 17 - 30 | |

M – Mittelwert; SD – Standardabweichung; Sek. Sectio = Sekundäre Sectio; Prim. Sectio = Primäre Sectio

* Score zur Vitalitätsbeurteilung des Kindes bei Geburt nach Virginia Apgar

Die Geburtsparameter Gewicht, Größe und Kopfumfang zeigten sich auch im vorliegenden Stichprobenkollektiv geschlechtsabhängig. Männliche Neugeborene waren unabhängig des Gestationsalters signifikant schwerer (6,1 %; $F = 18,66$; $p < .001$) und größer (1,0 %; $F = 23,09$; $p < .001$) als ihre weiblichen Individuen. Zudem zeigten sie einen signifikant größeren Kopfumfang bei Geburt (2,1 %; $F = 23,63$; $p < .001$).

Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Geburtsparameter

3.1.1 Psychometrische Charakteristika

Die psychometrischen Charakteristika des Probandenkollektivs wurden mit Hilfe testpsychologischer Fragebögen erhoben. In der **Tabelle 7** sind, zusätzlich zu den Kennwerten der vorliegenden Stichprobe, die Mittelwerte der Normstichproben aufgeführt. Für einige der verwendeten Testinstrumente existieren keine schwangerschaftsspezifischen Normierungskennwerte. In diesen Fällen wurden Kennwerte weiblicher, nicht-schwangerer Normierungsstichproben verwendet.

Insgesamt zeigen sich zwischen den Mittelwerten des untersuchten Probandenkollektivs und den Mittelwerten der Normierungsstichproben keine extremen Abweichungen. Zur Auswertung der in **Tabelle 7** aufgeführten Testinstrumente existieren ebenfalls nicht in allen Fällen festgelegte Trennwerte (cut-offs). Dies gilt insbesondere für Skalen, welche psychosoziale Konstrukte messen und nicht Symptome im engeren Sinne. In solchen Fällen haben wir stichprobenabhängige Trennwerte für diese Skalen definiert.

Tabelle 7: Kennwerte der psychologischen Testinstrumente

| Variable | Norm- stichprobe M±SD | N | M | SD | Min.-Max | Perzentile | |
|--------------|-----------------------------|-----|-------|------|----------|------------|-------|
| | | | | | | 25. | 75. |
| EPDS Score | 4,22 ± 4,07 | 403 | 6,19 | 5,47 | 0 – 25 | 2,00 | 9,00 |
| PSS Score | 25,6 ± 7,55 | 403 | 21,35 | 8,45 | 2 – 49 | 15,00 | 27,00 |
| LESn Score | 7,04 ± 7,90 | 402 | 3,65 | 3,24 | 0 – 23 | 1,00 | 5,00 |
| STAI-T Score | 37,01 | 403 | 36,92 | 9,79 | 20 – 71 | 30,00 | 42,00 |
| PDQ Score | 14,9 ± 7,2 | 388 | 13,03 | 7,67 | 1 – 47 | 8,00 | 17,00 |
| NEO-FFI-N | 9,11 ± 1,07 | 403 | 10,82 | 2,60 | 4 – 20 | 9,00 | 12,00 |

EPDS -Edinburgh Postnatal Depression Scale; PSS - Percieved Stress Scale; LESn - Life Experience Survey negative life events; STAI-T - State-Trait Anxiety Inventory; PDQ - Prenatal Distress Questionnaire; NEO-FFI-N - Five Factor Inventory - Neurotizismus Subscore.

Die durchschnittlich erreichte Punktzahl des Studienkollektivs in der EPDS liegt bei ($M \pm SD$) $6,19 \pm 5,47$ und damit etwas höher gegenüber der Normstichprobe von $4,22 \pm 4,07$ (Bergink et al., 2011). Bei dem in der Literatur verwendeten cut-off von 10 Punkten im dritten Trimenon der Schwangerschaft erfüllen 24,8 %, bei einem cut-off von 12 Punkten 17,9 % der Probandinnen die klinischen Kriterien einer Depression. In der Korrelationsanalyse nach Spearman korreliert die Höhe des EPDS Scores signifikant positiv ($r = .302$ auf dem Signifikanzniveau $p < .01$) mit der Diagnose „Depression“ nach dem M.I.N.I. - Mini International Neuropsychiatric Interview.

Die Auswertung des PSS - der wahrgenommenen Stressbelastung - fällt in der vorliegenden Stichprobe mit $21,35 \pm 8,45$ gegenüber der weiblichen nicht-schwangeren Normstichprobe ($25,6 \pm 7,55$) im Mittel etwas geringer aus. (Cohen et al., 1983). Die schwangerschaftsspezifischen Belastungen und Sorgen, gemessen mittels PDQ, zeigen im untersuchten Probandenkollektiv übereinstimmende Ergebnisse gegenüber der normierten Stichprobe (Yali & Lobel, 1999). Da PSS und PDQ keine klinischen Messinstrumente darstellen, existieren für diese Testinstrumente keine festgelegten Trennwerte zur Bewertung des Stressausmaßes. Gegenüber der Normstichprobe (weibliches nicht-schwangeres Studienkollektiv) des LES von 1978 erlebte das untersuchte Studienkollektiv durchschnittlich weniger häufig negativ bewertete Lebensereignisse (Sarason et al., 1978).

Der STAI-T-Gesamtsummenscore der Stichprobe zeigt sich annähernd identisch mit der weiblichen, nicht-schwangeren Normstichprobe von 1981 (Laux et al., 1981). Für

das STAI-T wurde ein cut-off von 47 Punkten festgelegt. 14,6 % der Probandinnen des Studienkollektivs erreichen Punktzahlen ≥ 47 Punkte und können somit als ängstlich charakterisiert werden. Die Ängstlichkeit als Eigenschaft, gemessen mit dem STAI-T, korreliert nach Spearman signifikant positiv ($r = .274$ auf dem Signifikanzniveau $p < .01$) mit der Diagnose „Angststörung“ erhoben (mittels M.I.N.I.). Die Tendenz zu Neurotizismus, gemessen mit dem NEO-FFI-30, liegt im vorliegenden Probandenkollektiv etwas höher, verglichen mit der Normierungsstichprobe eines gemischten Studienkollektivs. Dabei wurde in der vorliegenden Stichprobe ein Mittelwert von $10,82 \pm 2,60$ auf der Neurotizismus-Skala des NEO-FFI-30 erreicht, während der Mittelwert der Vergleichsstichprobe bei $9,11 \pm 1,07$ lag (Körner et al., 2008).

3.2 Stressgruppeneinteilung

Zur weiteren Beurteilung des Studienkollektivs und der Ergebnisse wurde eine Gruppeneinteilung anhand eines Hauptstressfaktors, der so genannten Stressachse, vorgenommen. Im Folgenden wird die Ableitung der Stressachse sowie die Unterteilung des Probandenkollektivs anhand dieser in „hohe Stressachse“, „mittlere Stressachse“ und „niedrige Stressachse“ sowie in Extremgruppen „extrem hohe Stressachse“ und „extrem niedrige Stressachse“ dargestellt.

3.2.1 Ableitung der Stressachse

Die psychische Stressbelastung der Mutter während der Schwangerschaft setzt sich aus schwangerschaftsspezifischen Belastungen und Ängsten, aber auch aus verschiedenen Teilbereichen psychischer Störungen zusammen. Das Konstrukt „Stress“ wurde mittels verschiedener testpsychologischer Fragebögen operationalisiert und soll in einer Hauptkomponentenanalyse zu einem Hauptfaktor Stress, der sogenannten „Stressachse“ zusammengefasst werden. In **Tabelle 8** sind jene in die Hauptkomponente eingeflossenen Stressmaße und deren Inhalte aufgeführt. Eine Übersicht der Kennzahlen dieser Testinstrumente findet sich in **Tabelle 7**.

Tabelle 8: Übersicht der Testinstrumente

| Testinstrumente und deren Inhalte | |
|---|--|
| EPDS – Edinburgh Postnatal Depression Scale: | Depressivität |
| STAI-T – State-Trait-Angstinventar: | Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal |
| PSS – Perceived Stress Scale: | Subjektives Stresserleben |
| PDQ – Prenatal Distress Questionnaire: | Schwangerschaftsspezifische Belastungen |
| NEO-FFI-N – NEO-Fünf-Faktoren-Inventar: | Neurotizismus |
| LES-negativ – Life Experiences Survey: | Negativ erlebte Lebensereignisse |

In einem ersten Schritt wurden die sechs Stressmaße: EPDS, STAI-T, PSS, PDQ, NEO-FFI-Neurotizismus und LES-negativ in einer Korrelationsanalyse nach Spearman ausgewertet (siehe Tabelle 9). Hierbei zeigten sich zwischen allen Fragebögen signifikant positive Interkorrelationen zwischen $r = .734$ und $r = .281$, welche sich auf dem Niveau von $p < .01$ als zweiseitig signifikant erwiesen.

Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Testinstrumente

| | EPDS | STAI-T | PSS | PDQ | NEO-FFI-N | LES-negativ |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------|--------------------|
| EPDS | 1 | | | | | |
| STAI-T | ,734** | 1 | | | | |
| PSS | ,722** | ,723** | 1 | | | |
| PDQ | ,643** | ,640** | ,575** | 1 | | |
| NEO-FFI-N | ,475** | ,511** | ,509** | ,374** | 1 | |
| LES-negativ | ,483** | ,426** | ,421** | ,418** | ,281** | 1 |

Korrelation nach Pearson.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

Auf Basis ihrer interkorrelativen Beziehung wurden die oben genannten Stressmaße zur Hauptkomponente Stress, im Weiteren „Stressachse“ genannt, zusammengefasst. Zur Dimensionsreduzierung wurde an dieser Stelle eine Hauptkomponentenanalyse mit der Varimax-Methode durchgeführt. Hierbei wurden kleine Koeffizienten mit Absolutwerten $< .40$ unterdrückt. Das Ergebnis der Faktorenanalyse ergab einen Faktor mit dem Eigenwert 4,25, welcher 63,2 % der

Varianz erklärte. Im letzten Schritt wurden den einzelnen Fällen Faktorenwerte anhand der Koeffizienten der Faktorenanalyse zugeordnet. Alle Items zeigten eine hohe Faktorladung respektive signifikant positive Korrelationen von $r = .879$ bis $r = .618$ mit dem Faktor Stressachse (siehe [Tabelle 10](#)).

Tabelle 10: Faktorladungen Stressachse

| Faktorladungen | |
|--------------------------------|-------------|
| EPDS | ,879 |
| STAI-T | ,879 |
| PSS | ,855 |
| PDQ | ,787 |
| NEO-FFI-Neurotizismus | ,654 |
| LES negative Ereignisse | ,618 |

Extraktionsmethode: Hauptkomponentenanalyse, Varimax.

3.2.1.1 Zusammenhänge zwischen der Stressachse und den sozioökonomischen Stressoren

Die Stressachse wurde aus Stressskalen gebildet, welche ausschließlich psychosoziale Stressoren messen. Inwiefern diese psychische Stressachse mit den sozioökonomischen Stressoren des Probandenkollektivs in Zusammenhang steht, wurde mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. (Siehe [Tabelle 11](#))

Tabelle 11: Korrelationsanalyse Stressachse/ sozioökonomische Variablen

| Korrelation Stressachse und sozioökonomische Variablen | |
|---|---------------------------|
| | Faktor Stressachse |
| Nettoeinkommen | -,447** |
| Ausbildung* | -,299** |
| Unterstützung** | -,338** |
| Streithäufigkeit | ,290** |
| Partnerschaft | -,272** |
| Schulden | ,247** |

Korrelation nach Pearson.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

*.Höchster Ausbildungsabschluss.

** .Erlebte Unterstützung in der Partnerschaft.

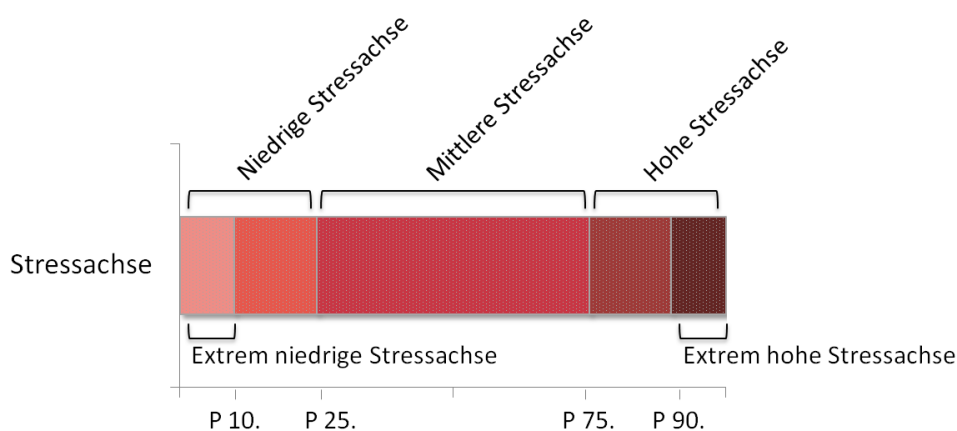
Alle sozioökonomischen Variablen weisen einen starken korrelativen Zusammenhang zur Stressachse auf. Das Nettomonatseinkommen pro Haushalt, der Rang der beruflichen Ausbildung sowie das Leben in Partnerschaft und die erlebte Unterstützung in der Partnerschaft korrelieren negativ mit dem Grad der psychischen Belastung. Eine hohe Streithäufigkeit und das Vorhandensein von Schulden zeigen wiederum positive korrelative Zusammenhänge mit der Stressachse. Alle aufgeführten Korrelationen erwiesen sich auf dem Niveau von $p < .001$ zweiseitig als signifikant.

3.2.2 Einteilung des Studienkollektivs anhand der Stressachse

Auf Grundlage der Stressachse erfolgte die Einteilung des Probandenkollektivs in unterschiedliche Stressgruppen. Die Trennwerte zwischen den drei Hauptgruppen „niedrige Stressachse“, „mittlere Stressachse“ und „hohe Stressachse“ bilden die 25. und die 75. Perzentile. Für Extremgruppenvergleiche wurden auf Basis der 10. bzw. 90. Perzentile zwei Gruppen mit „extrem niedriger“ respektive „extrem hoher Stressachse“ gebildet.

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Hauptstressgruppen der 75. und 25. Perzentile. Analysen unter Einbeziehung der Extremgruppen (90. versus 10. Perzentile) wurden gesondert gekennzeichnet.

Abbildung 9: Gruppeneinteilung Stressachse



Eine Übersicht der Kennwerte des Studienkollektivs mit Bezug auf die Hauptstressgruppen der 75. und 25. Perzentile findet sich in [Tabelle 12](#).

Mittels univariater Varianzanalysen (ANOVA) wurden Gruppenunterschiede zwischen den jeweiligen Stressgruppen ermittelt. Im Falle von Mehrfachgruppenvergleichen wurden Post-Hoc-Mehrfachvergleiche für beobachtete Mittelwerte berechnet. Wegen Ungleichheit der Fallzahlen in den einzelnen Stressgruppen wurde bei Varianzhomogenität der GT2-Hochberg-Test sowie bei nicht gegebener Varianzhomogenität der Games-Howell-Test für die Post-Hoc-Vergleiche gewählt. Bei fehlender Normalverteilung kamen nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz.

Tabelle 12: Kennwerte des Studienkollektivs im Stressgruppenvergleich der 75. und 25. Perzentile

| Variable (Alle Daten: M ± SD oder %) | | Hohe Stressgruppe (75.P) (n = 97) | Niedrige Stressgruppe (25.P) (n = 97) | p-Wert |
|---|--------------|--|--|--------|
| Alter der Mutter im 3. Trimenon (Jahre) | | 29,62 ± 5,86 | 32,53 ± 4,54 | < .001 |
| Parität (%) | Primipara | 49,5% | 58,8% | n.s. |
| | Multipara | 50,5% | 41,2% | n.s. |
| Berufsausbildung (%) | | 77,3% | 92,8% | .002 |
| Monatliches Nettoeinkommen pro Haushalt (%) | < 3500€ | 67,0% | 38,1% | < .001 |
| | | | | |
| Schulden (%) | | 19,6% | 5,2% | .002 |
| Leben in Partnerschaft (%) | | 85,6% | 99,0% | < .001 |
| Erlebte Unterstützung durch den Partner (%) | | 86,5% | 100% | < .001 |
| Häufig Streit (mehrmals wöchentlich)(%) | | 20,6% | 1,0% | < .001 |
| BMI in der Spätschwangerschaft (kg/m ²) | | 30,70 ± 5,48 | 28,71 ± 4,98 | .02 |
| Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | | 15,6% | 4,1% | .007 |
| Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | | 2,1% | 1,0% | n.s. |
| Somatische Erkrankungen (%) | | 59,8% | 51,5% | n.s. |
| Diabetes/ Gestationsdiabetes/ path. Glucoseintoleranz im 3. Trimenon (%) | | 19,6% | 14,4% | n.s. |
| Aktuelle psychiatrische Diagnose nach M.I.N.I. (%) | Depression | 6,3% | 4,2% | n.s. |
| | Angststörung | 10,4% | 5,2% | n.s. |

M – Mittelwert; SD - Standardabweichung; % - Prozent; P – Perzentile; n.s. – nicht signifikant; BMI – Body Mass Index; M.I.N.I. - Mini International Neuropsychiatric Interview

Tabelle 13: Kennwerte des Studienkollektivs im Stressgruppenvergleich der 90. und 10. Perzentile

| Variable (Alle Daten: M ± SD oder %) | | Extrem hohe Stressgruppe (90.P) (n = 38) | Extrem niedrige Stressgruppe (10.P) (n = 38) | p-Wert |
|---|--------------|---|--|--------|
| Alter der Mutter im 3. Trimenon (Jahre) | | 28,97 ± 6,44 | 33,87 ± 4,90 | < .001 |
| Parität (%) | Primipara | 50,0% | 50,0% | n.s. |
| | Multipara | 50,0% | 50,0% | n.s. |
| Berufsausbildung (%) | | 63,2% | 92,1% | .002 |
| Monatliches Nettoeinkommen pro Haushalt (%) | < 3500€ | 86,8% | 34,2% | < .001 |
| Schulden (%) | | 31,6% | 2,6% | .001 |
| Leben in Partnerschaft (%) | | 73,7% | 100% | .001 |
| Erlebte Unterstützung durch den Partner (%) | | 70,6% | 100% | < .001 |
| Häufig Streit (mehrmals wöchentlich) (%) | | 26,3% | 0% | .001 |
| BMI in der Spätschwangerschaft (kg/m ²) | | 30,60 ± 5,45 | 30,20 ± 5,99 | n.s. |
| Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | | 10,7% | 1,3% | .008 |
| Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (%) | | 0% | 0% | n.s. |
| Somatische Erkrankungen (%) | | 50,0% | 44,7% | n.s. |
| Diabetes/ Gestationsdiabetes/ path. Glucoseintoleranz im 3. Trimenon (%) | | 13,2% | 18,4% | n.s. |
| Aktuelle psychiatrische Diagnose nach M.I.N.I. (%) | Depression | 2,6% | 0% | n.s. |
| | Angststörung | 7,9% | 5,3% | n.s. |

M – Mittelwert; SD – Standardabweichung; % – Prozent; P – Perzentile; n.s. – nicht signifikant; BMI – Body Mass Index; M.I.N.I. – Mini International Neuropsychiatric Interview

Im Folgenden werden insbesondere die Ergebnisse der Gruppenvergleiche zwischen Probandinnen der niedrigen (25. Perzentile) und hohen Stressachse (75. Perzentile) dargestellt. Eine Auflistung der jeweiligen Kennwerte im Extremgruppenvergleich der Stressgruppen (90. Versus 10. Perzentile) zeigt **Tabelle 13**.

Das Probandenkollektiv der hohen Stressachse zeigte bezüglich BMI und Alter zum Zeitpunkt T1 im dritten Trimenon der Schwangerschaft, signifikante Unterschiede gegenüber Probandinnen der niedrigen Stressachse. Probandinnen mit hohen Werten der Stressachse wiesen in diesem Zusammenhang einen signifikant höheren BMI ($F = 6,85$; $p = .02$) und ein signifikant jüngeres Alter ($F = 14,92$; $p < .001$) gegenüber Probandinnen der niedrigen Stressachse auf. Eine graphische Darstellung des Mehrfachgruppenvergleichs für diese Variablen findet sich in **Abbildung 10**. Hinsichtlich dem Vorhandensein somatischer Erkrankungen, von Gestationsdiabetes oder psychiatrischer Erkrankungen, diagnostiziert mittels dem

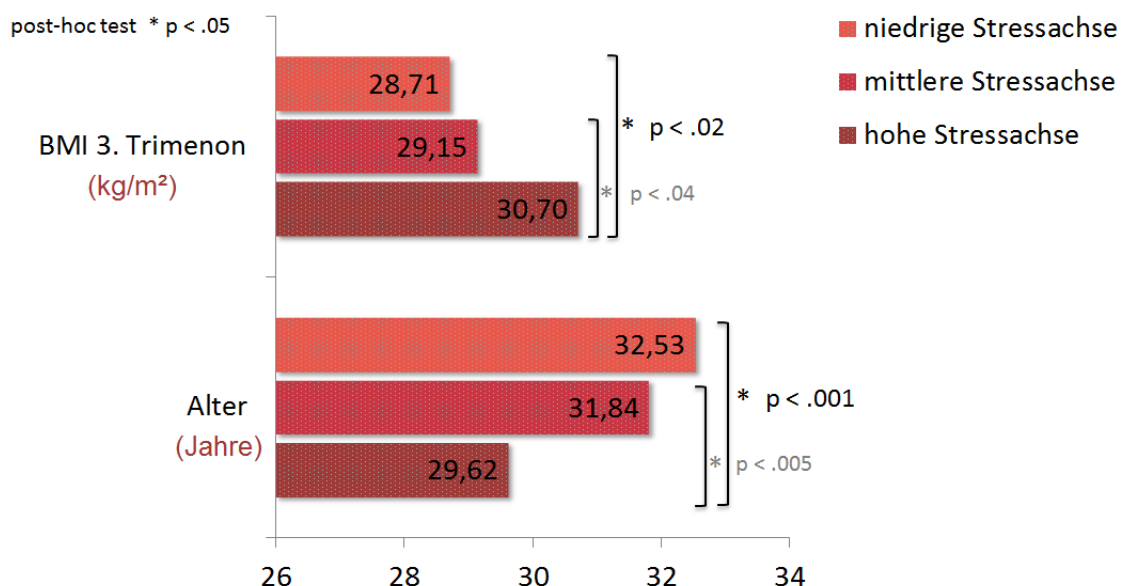
Mini International Neuropsychiatric Interviews, ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede sowohl zwischen den Hauptstressgruppen als auch im Extremstressgruppenvergleich erkennen.

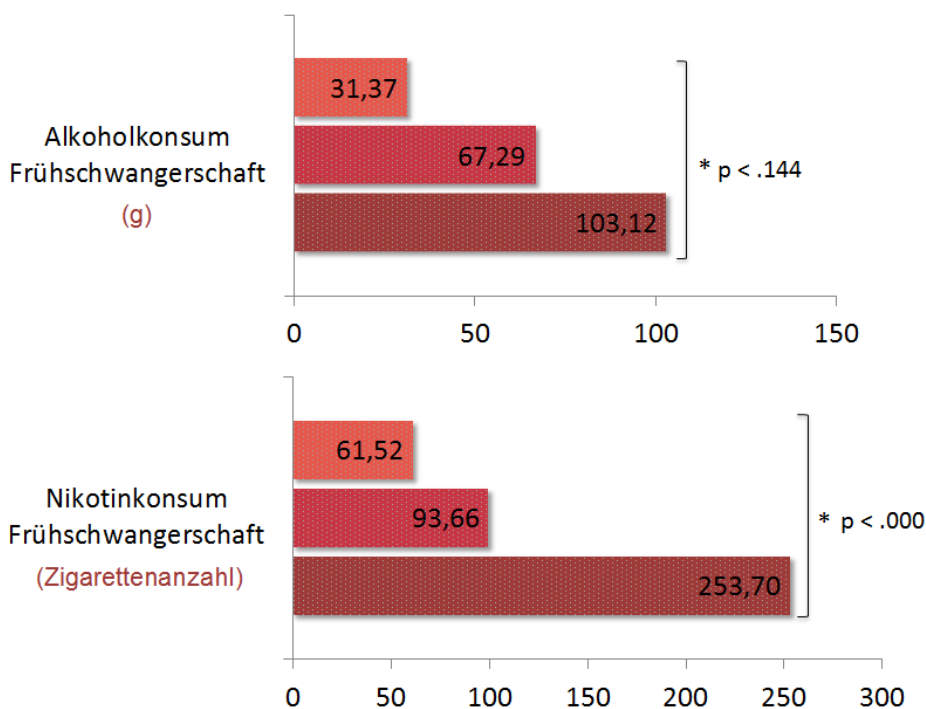
Bezüglich sozioökonomischer Variablen zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Stressgruppen mit Signifikanzen zwischen $p = .002$ und $p < .001$.

Hierbei zeigte sich ein monatliches Nettoeinkommen des Haushaltes $< 3500\text{€}$ sowie das Vorhandensein von Schulden signifikant häufiger in der Gruppe der hohen Stressachse. Probandinnen der hohen Stressachse erlebten zudem weniger Unterstützung durch ihren Partner und wiesen eine höhere Streithäufigkeit in der Beziehung gegenüber Probandinnen der niedrigen Stressachse auf.

Während die Gruppe der hohen gegenüber der niedrigen Stressachse einen signifikant höheren Nikotinkonsum sowohl in der Früh- ($p < .001$) als auch in der Spätschwangerschaft ($p = .007$) aufwies, zeigten sich bezüglich des Alkoholkonsums in der Früh- und Spätschwangerschaft keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Eine graphische Darstellung der Mehrfachgruppenvergleiche anhand der drei Hauptstressgruppen findet sich in **Abbildung 10**.

Abbildung 10: Mütterliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich



Kruskal-Wallis-H-Test * $p < .05$ 

3.3 Zusammenhänge zwischen mütterlicher Stressbelastung und den Geburtsparametern

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen der mütterlichen Stressbelastung während der Schwangerschaft und den Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung im Mutterleib untersucht. Die Stressbelastung der Mutter kann sowohl durch psychosoziale als auch sozioökonomische Stressoren hervorgerufen werden. Während zur Beurteilung der psychosozialen Stressbelastung die Ergebnisse der testpsychologischen Fragebögen innerhalb der Stressachse herangezogen wurden (siehe **Tabelle 7**), wurden unter anderen die Faktoren Partnerschaft, Ausbildung, Einkommen und Schulden zur Abbildung sozioökonomischer Stressbelastung verwendet.

Die ungünstigen intrauterinen Einflüsse dieser Stressoren auf das Kind im Mutterleib wurden anhand der anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt betrachtet. Die Dauer der Gestation sowie die Geburtsparameter des Kindes stellen ein gutes Maß für die regelrechte Entwicklung des Kindes im Mutterleib dar.

Eine Übersicht der kindlichen Kennwerte im Stressgruppenvergleich geben **Tabelle 14** (75. P versus 25. P) und **Tabelle 15** (90. P versus 10.P) wider.

Tabelle 14: Kindliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich der 75. und 25. Perzentile

| Variable (Alle Daten: M ± SD oder %) | Hohe Stressgruppe (75.P) (n = 97) | Niedrige Stressgruppe (25.P) (n = 97) | p-Wert |
|--|--|--|-------------|
| Gestationsalter SSW p.m. bei Geburt (Tage) | 274,72 ± 13,01 | 277,60 ± 8,79 | n.s. (.073) |
| Geburtsmodus | | | |
| Spontan | 57,7% | 76,3% | .006 |
| Sectio (elektiv) | 22,7% | 8,2% | .009 |
| Sectio (Notfall) | 19,6% | 15,5% | n.s. |
| Gewicht bei Geburt (g) | 3229.04 ± 536,57 | 3446,24 ± 457,53 | .003 |
| Größe bei Geburt (cm) | 51,03 ± 2,92 | 52,18 ± 2,35 | .003 |
| Kopfumfang bei Geburt (cm) | 34,42 ± 1,74 | 35,21 ± 1,25 | < .001 |
| APGAR* Score (gesamt) | 28,27 ± 1,76 | 28,05 ± 2,62 | n.s. |

M – Mittelwert; SD – Standardabweichung; % - Prozent; P – Perzentile; n.s. – nicht signifikant; Sectio = Kaiserschnitt

* Score zur Vitalitätsbeurteilung des Kindes bei Geburt nach Virginia Apgar

Tabelle 15: Kindliche Kennwerte im Stressgruppenvergleich der 90. und 10. Perzentile

| Variable (Alle Daten: M ± SD oder %) | Extrem hohe Stressgruppe (90.P) (n = 38) | Extrem niedrige Stressgruppe (10.P) (n = 38) | p-Wert |
|--|---|--|--------|
| Gestationsalter SSW p.m. bei Geburt (Tage) | 272,87 ± 17,07 | 279,18 ± 8,03 | .043 |
| Geburtsmodus | | | |
| Spontan | 52,6% | 78,9% | .003 |
| Sectio (elektiv) | 21,1% | 5,3% | .002 |
| Sectio (Notfall) | 26,3% | 15,8% | n.s. |
| Gewicht bei Geburt (g) | 3173.55 ± 651,42 | 3500,00 ± 489,14 | .016 |
| Größe bei Geburt (cm) | 50,76 ± 3,76 | 52,29 ± 2,45 | .041 |
| Kopfumfang bei Geburt (cm) | 34,20 ± 2,18 | 35,31 ± 1,33 | .013 |
| APGAR* Score (gesamt) | 28,50 ± 1,16 | 28,82 ± 3,13 | n.s. |

M – Mittelwert; SD – Standardabweichung; % - Prozent; P – Perzentile; n.s. – nicht signifikant; Sectio = Kaiserschnitt

* Score zur Vitalitätsbeurteilung des Kindes bei Geburt nach Virginia Apgar

3.3.1 Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den Geburtsparametern

Die Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und deren Auswirkung auf den Geburtsausgang wurden in verschiedenen Analyseschritten mittels Korrelations-, Varianz- und Regressionsanalysen untersucht.

Die Beurteilung der psychosozialen Stressbelastung erfolgt, wie oben beschrieben, anhand des Faktors Stressachse und den einzelnen Stressmaßen. Um die Geburtsparameter ebenfalls anhand einer einzigen Variable untersuchen zu können, wurde eine Dimensionsreduzierung der anthropometrischen Daten des Kindes vorgenommen. Mittels Hauptkomponentenanalyse konnten die Parameter Geburtsgewicht, Größe- und Kopfumfang bei Geburt, unter denselben Voraussetzungen wie unter 3.2.1 beschrieben, zu einem Faktor Geburtsparameter zusammengefasst werden. Alle drei eingeschlossenen Variablen zeigten eine hohe Ladung zwischen .840 und .928 auf diesen einen Faktor, welcher 78,5 % der Varianz erklären konnte.

3.3.1.1 Korrelationsanalysen: Psychosoziale Stressbelastung und Geburtsparameter

In den durchgeführten Korrelationsanalysen nach Pearson (siehe **Tabelle 16**) zeigten alle Geburtsparameter hochsignifikante korrelative Zusammenhänge mit der Stressachse. Die Korrelationskoeffizienten zeigten sich negativ von $r = -.133$ bis $r = -.195$ und erwiesen sich auf dem Niveau von $p < .01$ als zweiseitig signifikant. Gleichgerichtete Zusammenhänge ergaben sich aus Korrelationsanalysen zwischen den Geburtsparametern und den einzelnen Stressmaßen. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse ist im **Tabellarischer Anhang 1** aufgeführt. Alle Stressmaße, abgesehen des LES-negativ, korrelierten hierbei signifikant negativ zwischen $r = -.104$ und $r = -.218$ mit den anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt. Die korrelativen Zusammenhänge zwischen den Stressmaßen und der Gestationsdauer fielen insgesamt schwächer aus. Im Falle von EPDS, STAI-T, PSS und NEO-FFI-Neurotizismus konnten dennoch signifikant negative Korrelationen ermittelt werden. Diese Korrelationskoeffizienten variierten hierbei zwischen $r = -.113$ und $r = -.169$. Das Stressmaß LES-negativ zeigte ebenfalls negativ gerichtete tendenzielle Effekte auf die Geburtsparameter, die sich nicht als signifikant erwiesen.

Tabelle 16: Korrelationsanalyse Stressachse/ Geburtsparameter

| Korrelation Stressachse und Geburtsparameter | |
|---|-----------------------------|
| | Faktor - Stressachse |
| Gestationsalter (Tage) | -,133** |
| Faktor Geburtsparameter | -,195** |
| Geburtsgewicht (g) | -,174** |
| Größe bei Geburt (cm) | -,161** |
| Kopfumfang bei Geburt (cm) | -,183** |

Korrelation nach Pearson

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

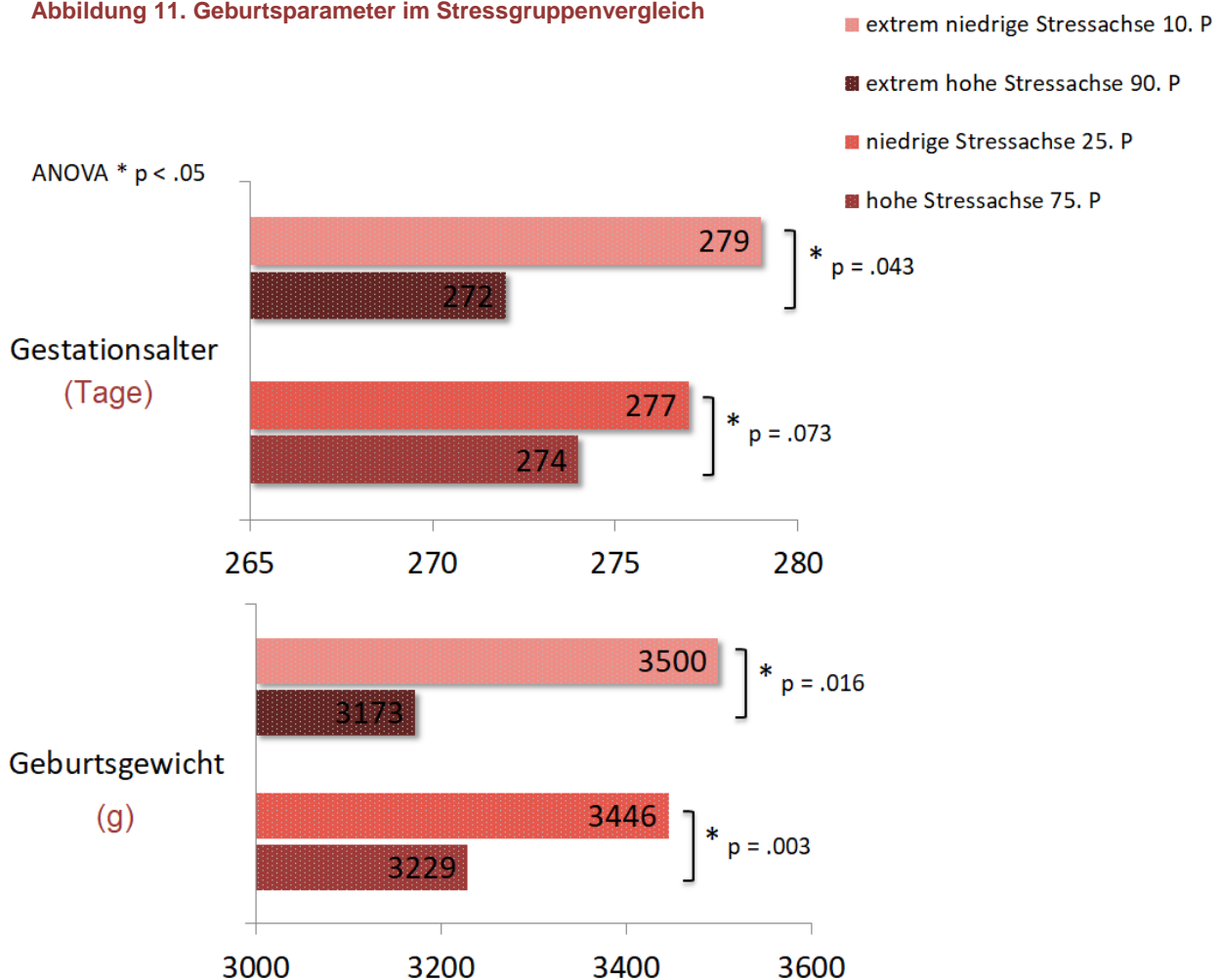
3.3.1.2 Varianzanalysen: Psychosoziale Stressbelastung und Geburtsparameter

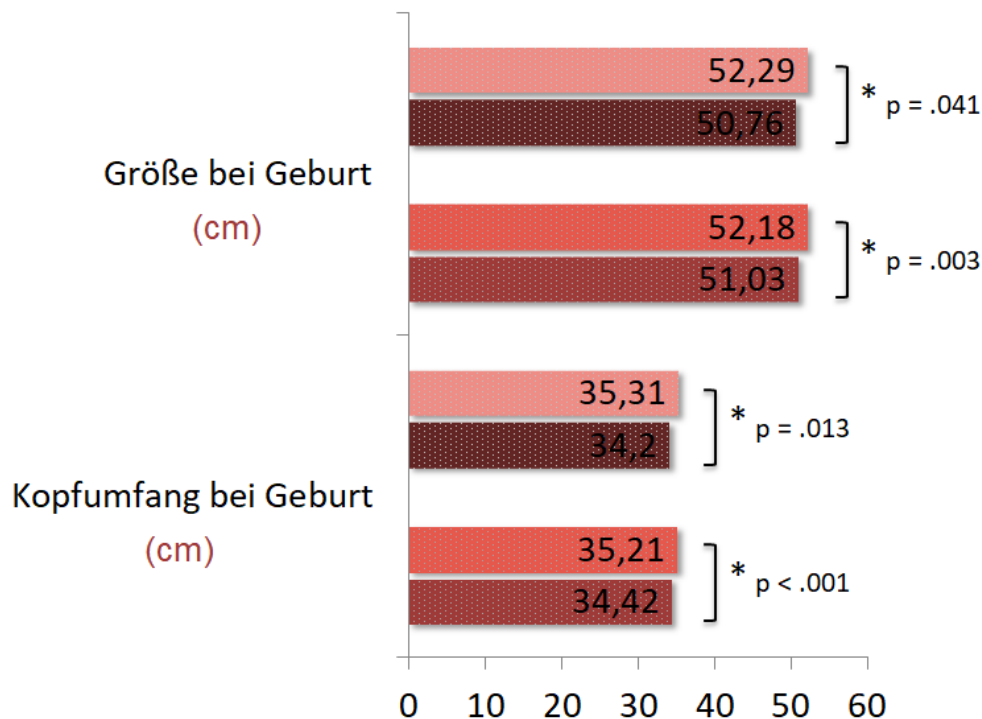
Im nächsten Schritt erfolgte die Betrachtung der Geburtsparameter anhand der gebildeten Stressgruppen mittels univariater Varianzanalysen (ANOVA). Gruppenunterschiede wurden mittels Post-Hoc-Mehrfachvergleiche für beobachtete Mittelwerte berechnet. Wegen Ungleichheit der Fallzahlen der einzelnen Stressgruppen, wurde im Falle von Varianzhomogenität der GT2-Hochberg-Test sowie bei nicht gegebener Varianzhomogenität der Games-Howell-Test für die Post-Hoc-Vergleiche gewählt.

Während die Dauer der Gestation, gemessen in Tagen, im Extremgruppenvergleich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwies, zeigten sich zwischen den Stressgruppen der 75. und 25. Perzentile nur tendenzielle Effekte. Eine extrem hohe Stressbelastung (90. Perzentile) führte zu einer signifikanten Reduktion der Gestationslänge um 6,21 Tage (-2,3 %; $F = 4,26$; $p = .043$). Dieser Zusammenhang relativierte sich unter Berücksichtigung der Störvariable „Geburtsmodus“ als Kovariate der Varianzanalyse ($p = .095$). Im Falle von Kaiserschnitten (Sectiones) konnten numerische Unterschiede aufrechterhalten werden, bei spontan stattgehabten Geburten ließen sich keine Unterschiede der Gestationsdauer zwischen den einzelnen Stressgruppen herstellen. In der Gruppe der hohen Stressachse (75% Perzentile) zeigte sich gegenüber der niedrigen Stressachse (25. Perzentile) eine numerische Reduktion der Gestationslänge um 2,88 Tage (-1,05%; $F = 3,26$; $p = .073$), welche statistisch keine Signifikanz erreichte.

Die Varianzanalysen der anthropometrischen Daten der Kinder im Stressgruppen- respektive Extremgruppenvergleich zeigten jeweils hochsignifikante Unterschiede der Mittelwerte mit Signifikanzen von $p < .001$. Die Unterschiede erwiesen sich gleichermaßen im Mehrgruppenvergleich sowohl zwischen hoher versus niedriger Stressachse als auch zwischen hoher versus mittlerer Stressachse als hoch signifikant. Eine graphische Darstellung der Geburtsparameter im Stressgruppenvergleich (75. vs. 25. Perzentile und 90. vs. 10. Perzentile) gibt **Abbildung 11** wider. Gegenüber dem Studienkollektiv der niedrigen Stressachse brachte das Kollektiv der hohen Stressachse im Mittel signifikant leichtere (-6,7 %; $F = 9,20$; $p = .003$) und kleinere Kinder – sowohl in Länge (-2,3 %; $F = 9,01$; $p = .003$) als auch Kopfumfang (-2,3 %; $F = 12,92$; $p < .001$); – zur Welt. Im Extremgruppenvergleich waren Kinder von Müttern der extrem hohen Stressachse (90. Perzentile) gegenüber der extrem niedrigen Stressachse (10. Perzentile) im Mittel um 327 g leichter (-10,3 %; $F = 6,10$; $p = .016$), um 1,5 cm kleiner (3 %; $F = 4,34$; $p = .041$) und wiesen einen um -1,1 cm (3 %; $F = 6,5$; $p = .013$) geringeren Kopfumfang auf.

Abbildung 11. Geburtsparameter im Stressgruppenvergleich





3.3.1.3 Regressionsanalysen: Psychosoziale Stressbelastung und Geburtsparameter

Zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen pränataler Stressbelastung der Mutter und den anthropometrischen Daten des Kindes unter Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen sowie zur Identifizierung weiterer Prädiktoren wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Im Falle von kategorialen Variablen erfolgte vor statistischer Auswertung eine Dichotomisierung dieser. Unter Verwendung der Einschlussmethode konnten alle potentiellen Prädiktoren in der Regressionsschätzung berücksichtigt werden. In unterschiedlichen Modellen wurden sowohl der gebildete Faktor Geburtsparameter als auch die einzelnen Variablen des Faktors separat als abhängige Variable (AV) der Regressionsanalysen betrachtet. Als unabhängige Variable (UV) zur Abbildung des mütterlichen pränatalen Stresses wurde in allen vier Analysen der gebildete Stressfaktor mit seinen Faktorenwerten verwendet. Als mögliche Einflussgrößen auf die Zielgrößen Geburtsgewicht, Größe- und Kopfumfang flossen folgende Kovariaten in die Analyse ein:

- Gestationsalter (Tage)
- Alter (Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- BMI vor Schwangerschaft (kg/m²)

- Parität (primi-/ multipara)
- Größe der Mutter (cm)
- Größe des Vaters (cm)
- Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)
- Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)

Bei der Verwendung multipler Prädiktoren können durch Korrelation untereinander unerwünschte Kolinearitäten entstehen, welche die Schätzung der Regressionsgleichung beeinträchtigen und zu verzerrten Resultaten der Regressionskoeffizienten führen können. Zur Prüfung der Kolinearität wurde eine Kolinearitätsdiagnose durchgeführt. Bei Toleranzwerten von $> .821$ war von keiner Kolinearität zwischen den Prädiktoren auszugehen. Die folgenden Analysen untersuchen Zusammenhänge mit erwarteter Richtung. Solche gerichteten Analysen erlauben es, das zweiseitige Signifikanzniveau zu halbieren. Die Angabe der nachfolgenden p-Werte stellt das Signifikanzniveau nach Halbierung dar.

Das erste Regressionsmodell mit dem Faktor Geburtsparameter als abhängige Variable erklärt 42,1 % der Varianz und ergab ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = .421$ ($F = 26.56$, $p < .001$). Unter Berücksichtigung des Stichprobenumfangs sowie der Anzahl unabhängiger Variablen wurde ein korrigiertes $R^2_{\text{kor}} = .405$ ausgegeben. Der Einfluss des Faktors Stressachse blieb auch unter Berücksichtigung der betrachteten Einflussgrößen erhalten. Eine hohe Stressachse prädizierte erniedrigte Geburtsparameter. Diese Zusammenhänge zeigten sich auf dem Niveau von $p < .001$ als signifikant.

Betrachtet man den Einfluss der einzelnen erklärenden Variablen anhand ihrer Änderung pro Einheit, folglich anhand des standardisierten Regressionskoeffizienten β , so zeigten die Variablen Gestationsalter und Geschlecht des Kindes den größten Einfluss auf den Faktor Geburtsparameter. Dabei wiesen eine längere Gestationsdauer und ein männliches Geschlecht einen positiven Zusammenhang mit dem Faktor Geburtsparameter auf.

Als weitere signifikante Prädiktoren der untersuchten Zielgröße erwiesen sich die Körpergröße der Mutter und des Vaters sowie der Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft. Die Körpergröße der Eltern beeinflusste den Faktor

Geburtsparameter positiv, wohingegen der Konsum von Nikotin in der Spätschwangerschaft einen negativen Einfluss auf die Zielgröße zeigte.

Die Variablen Alter, BMI, Parität und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft konnten nicht als signifikante Prädiktoren für die Höhe der Geburtsparameter identifiziert werden. Eine Zusammenfassung aller signifikanten Prädiktoren sowie die Konstante des Modells zur Nachbildung der Regressionsgeraden sind in **Tabelle 17** aufgeführt.

Tabelle 17: Multiple lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable: Faktor Geburtsparameter

| AV: Faktor Geburtsparameter $R^2 = .421$ $R^2_{\text{korr}} = .405$ $p = .000$ | | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Variablen | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Standard- isiertes β | Signifikanz- niveau[#] |
| Konstante | -22,509 | 1,832 | | ,000 |
| Faktor Stressachse | -,100 | ,043 | -,098 | ,010 |
| Gestationsalter | ,047 | ,004 | ,464 | ,000 |
| Geschlecht | ,548 | ,080 | ,278 | ,000 |
| Größe der Mutter | ,036 | ,006 | ,232 | ,000 |
| Größe des Vaters | ,018 | ,006 | ,136 | ,001 |
| Nikotinkonsum Spätschwangerschaft | -,357 | ,148 | -,100 | ,008 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

[#]. Halbierung des Signifikanzniveaus.

Die Betrachtung der einzelnen Geburtsparameter als abhängige Variable der Regressionsanalysen ergaben ähnlich Ergebnisse. Die Güte des Regressionsmodell mit Geburtsgewicht als abhängige Variable lag bei $R^2 = .383$ ($F = 25,36$; $p < .001$; $R^2_{\text{korr}} = .366$) mit einer Konstante der Regressionsgeraden von $B = -7165,911$ und einem Standardfehler von 912,234. Folgende erklärenden Variablen erwiesen sich als signifikante Prädiktoren des Geburtsgewichtes. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Auflistung der Prädiktoren nach dem größten Einfluss pro Einheit, gemessen am standardisierten Regressionskoeffizienten β :

1. Gestationsalter ($B = 22,301$, $p = .000$)
2. Geschlecht ($B = 221,474$, $p = .000$)
3. Größe der Mutter ($B = 16,051$, $p = .000$)

4. Größe des Vaters ($B = 9,606$, $p = .001$)
5. Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft ($B = -200,924$, $p = .004$)
6. Faktor Stressachse ($B = -36,353$, $p = .044$)

Die Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable Größe bei Geburt lieferte ein Modell mit der Güte von $R^2 = .317$ ($F = 19,84$; $p < .001$; $R^2_{\text{kor}} = .298$). Die Konstante der Regressionsgeraden betrug $B = 2,714$ mit einem Standardfehler von 5,068. Als Prädiktoren für die Größe des Kindes bei Geburt erwiesen sich folgende unabhängige Variablen in Reihenfolge der standardisierten Regressionskoeffizienten β :

1. Gestationsalter ($B = ,100$, $p = .000$)
2. Geschlecht ($B = 1,254$, $p = .000$)
3. Größe der Mutter ($B = ,080$, $p = .000$)
4. Größe des Vaters ($B = 0,042$, $p = .004$)
5. Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft ($B = -,964$ $p = .010$)
6. Faktor Stressachse ($B = -,217$, $p = .034$)

Der letzte eigenständige untersuchte Geburtsparameter stellte die Variable Kopfumfang des Kindes bei Geburt dar. Die Güte dieser Regressionsanalyse lag bei $R^2 = .299$ ($F = 16,30$; $p < .001$; $R^2_{\text{kor}} = .280$) mit einer Konstante der Regressionsgeraden von $B = 7,343$ und dem Standardfehler von 3,017. Abgesehen des Nikotinkonsums in der Spätschwangerschaft erwiesen sich auch hier die folgenden Variablen als Prädiktoren des Kopfumfangs bei Geburt:

1. Gestationsalter ($B = ,059$, $p = .000$)
2. Geschlecht ($B = ,757$, $p = .000$)
3. Größe der Mutter ($B = ,045$, $p = .000$)
4. Faktor Stressachse ($B = -,159$, $p = .012$)
5. Größe des Vaters ($B = ,017$, $p = .030$)

Der Einfluss des Faktors Stressachse auf die anthropometrischen Daten des Kindes blieb unter Berücksichtigung aller Einflussgrößen im vorliegenden Studienkollektiv bestehen. Des Weiteren prädizierte die Größe beider Elternteile, neben der Länge

der Gestation und des Geschlechts, den Geburtsausgang der Kinder. Ebenso zeigte sich ein stattgehabter Nikotinkonsum der Probandinnen in der Spätschwangerschaft als negativen Prädiktor für den Faktor Geburtsparameter, das Geburtsgewicht und die Größe des Kindes bei Geburt.

3.3.2 Zusammenhänge zwischen sozioökonomischer Stressbelastung und den Geburtsparameter

Die Zusammenhänge zwischen sozioökonomischer Stressbelastung und Geburtsausgang, gemessen anhand der anthropometrischen Daten des Kindes, erwiesen sich schwächer gegenüber der psychosozialen Stressbelastung (Tabelle 18). In den Korrelationsanalysen nach Pearson zeigten Nettoeinkommen, höchste berufliche Ausbildung, Unterstützung in der Partnerschaft und das Leben in der Partnerschaft positiv gerichtete Korrelationen mit den Geburtsparametern. Die Streithäufigkeit in der Beziehung und das Vorhandensein von Schulden korrelierten hingegen negativ mit dem Geburtsausgang. Die Korrelationskoeffizienten variierten von $r = .042$ bis $r = .217$. Signifikante Korrelationen mit den Geburtsparametern zeigten vor allem die höchste berufliche Ausbildung, die erfahrene Unterstützung sowie das Vorhandensein von Schulden. Das Nettoeinkommen zeigte signifikant positive Korrelationen mit dem Faktor Geburtsparameter sowie mit Größe und Kopfumfang bei Geburt, wohingegen das Leben in einer Partnerschaft lediglich mit dem Kopfumfang signifikant positiv korrelierte. Die Streithäufigkeit wies keine signifikanten Korrelationen mit den Geburtsparametern auf, zeigte jedoch tendenzielle negative Effekte auf den Ausgang der Geburt.

Tabelle 18: Korrelationsanalyse sozioökonomische Stressoren/ Geburtsparameter

| Korrelation sozioökonomische Stressoren und Geburtsparameter | | | | | |
|--|----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | Gestations- alter | Faktor Geburts- parameter | Geburts- gewicht | Größe bei Geburt | Kopfumfang bei Geburt |
| Nettoeinkommen | ,094 | ,160** | ,125* | ,136** | ,167** |
| Ausbildung* | ,166** | ,209** | ,191** | ,202** | ,160** |
| Unterstützung** | ,217** | ,161** | ,167** | ,106* | ,151** |
| Streithäufigkeit | -,123* | -,086 | -,048 | -,083 | -,102* |
| Partnerschaft | ,082 | ,078 | ,077 | ,042 | ,088 |
| Schulden | -,161** | -,164** | -,159** | -,140** | -,135** |

Korrelation nach Pearson

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .05$ signifikant (zweiseitig).**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

*. Höchster Ausbildungsabschluss.

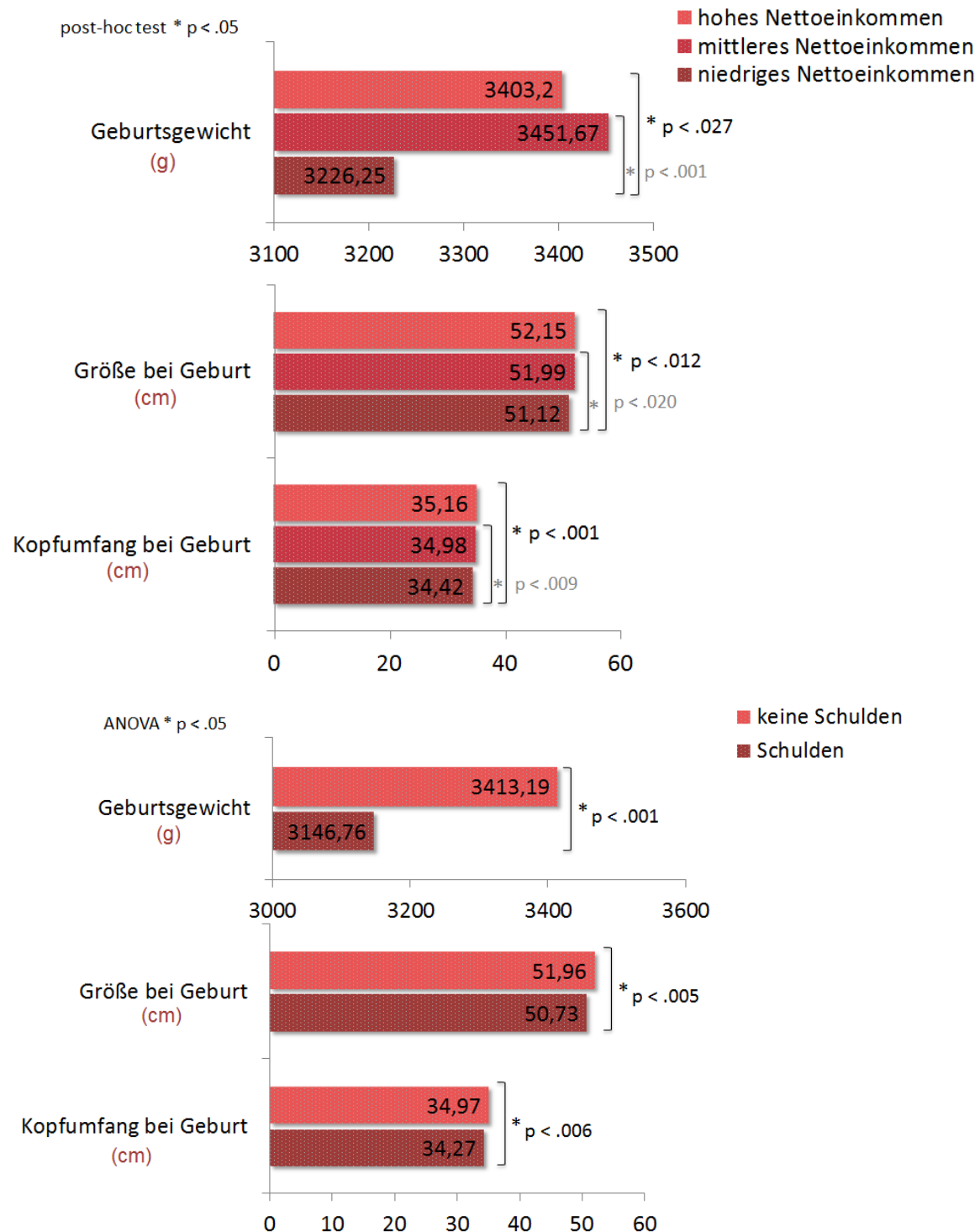
**. Erlebte Unterstützung in der Partnerschaft.

Nachfolgend wurden Gruppenunterschiede innerhalb der sozioökonomischen Variablen bezüglich der Geburtsparameter mittels univariater Varianzanalysen überprüft. Im Falle von mehr als zwei Gruppen wurden Post-Hoc-Mehrfachvergleiche durchgeführt. Die sozioökonomischen Variablen, welche in den vorangegangenen Korrelationsanalysen hohe korrelative Zusammenhänge mit den anthropometrischen Daten der Kinder aufwiesen, flossen in die folgenden Analysen ein.

Die Variable Nettoeinkommen wurde in drei Gruppen von hohem bis niedrigem Nettoeinkommen pro Haushalt eingeteilt. In der Varianzanalyse ergaben sich für alle Geburtsparameter: Geburtsgewicht (GG); Größe (Gr) und Kopfumfang (KU) bei Geburt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (GG: $F = 7,05$; $p = .001$; Gr: $F = 4,87$; $p = .008$; KU: $F = 6,73$; $p = .001$). Bezüglich des Geburtsgewichtes ließen sich die größten Unterschiede zwischen niedriger und mittlerer Einkommensgruppen feststellen, während sich die Variablen Größe- und Kopfumfang bei Geburt zwischen der niedrigen und der hohen Einkommensgruppe am meisten unterschieden. Die untersuchten sozioökonomischen Variablen Schulden (GG: $F = 10,51$; $p = .001$; Gr: $F = 8,02$; $p = .005$; KU: $F = 7,53$; $p = .006$), erlebte Unterstützung (GG: $F = 11,20$; $p = .001$; Gr: $F = 4,43$; $p = .036$; KU: $F = 9,11$; $p = .003$) und vorhandene Berufsausbildung (GG: $F = 19,16$; $p < .001$; Gr: $F = 21,23$; $p < .001$; KU: $F = 17,30$; $p < .001$) zeigten gleichfalls über alle Geburtsparameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt wiesen die Gruppen mit vorhandenen Schulden,

geringer Unterstützung oder fehlender Berufsausbildung gegenüber ihrer gegensätzlichen Gruppen kleinere und leichtere Kinder bei Geburt auf. Eine grafische Darstellung der Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen sozioökonomischen Variablen, bezogen auf den Geburtsausgang, gibt **Abbildung 12** wider.

Abbildung 12: Geburtsparameter im Gruppenvergleich sozioökonomischer Variablen





In einer nachfolgenden Analyse wurden die sozioökonomischen Variablen, aufgrund ihrer interkorrelativen Beziehung, jeweils einzeln als abhängige Variable in das unter 3.3.1.3 aufgeführte Regressionsmodell aufgenommen. Während sich die Variable „abgeschlossene Berufsausbildung“ im Regressionsmodell mit einer Güte von $R^2 = .432$ ($F = 25,13$; $p < .001$; $R^2_{\text{kor}} = .413$) als signifikanten Prädiktor des Faktors

Geburtsparameter ($p = .010$) erwies, konnten die übrigen Variablen nicht als Prädiktor für diesen angenommen werden. Weitere Prädiktoren in diesem Modell stellten die der vorherigen Analyse bereits bekannten Einflussgrößen: Faktor Stressachse ($p = .040$); Gestationsalter; Geschlecht; Größe der Mutter (je $p < .001$) und Größe des Vaters ($p = .003$) dar. Die Ergebnisse des Regressionsmodells finden sich im **Tabellarischer Anhang 2**.

Die dargestellten Zusammenhänge zwischen sozioökonomischer Stressbelastung und Geburtsausgang blieben auch unter Betrachtung der einzelnen Geburtsparameter und unter Kontrolle der in 3.3.1.3 aufgeführten Einflussvariablen, nicht bestehen.

3.4 Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den Stresshormonkonzentrationen von Mutter und Kind

Um ein glaubwürdiges Stichprobenkollektiv zu erhalten, erfolgte vor statistischer Auswertung der mütterlichen und kindlichen Cortisolwerte die Aufarbeitung des Datensatzes. Über Boxplot-Diagramme wurden diejenigen Werte, welche extrem von den übrigen Variablenwerten abwichen, sogenannte Extremwerte, identifiziert und aus Plausibilitätsgründen aus der Gesamtstichprobe entfernt. Unter diesen Voraussetzungen schieden innerhalb der mütterlichen Cortisol-Datensätze für Cortisol II: $n = 2$; Cortisol III: $n = 2$ sowie innerhalb der kindlichen Cortisol-Datensätze für FN_Cortisol: $n = 7$; FN_Cortison: $n = 10$ und FN-DHEA: $n = 5$ aus dem Stichprobenkollektiv aus. Darüber hinaus wurden unplausible morgendliche Cortisolwerte < 7 nmol/l (Cortisol I: $n = 8$; Cortisol II: $n = 4$) und Variablenwerte, welche unter nicht-standardisierten Bedingungen erhoben wurden ($n = 3$), aus dem Datensatz entfernt. Darunter fielen Cortisolabnahmen vor der 28. SSW sowie die Abnahme der ersten Cortisolprobe vor 4:00 Uhr morgens.

Unter diesen Voraussetzungen standen für die nachfolgenden statistischen Analysen $N = 358$ mütterliche und $N = 230$ kindliche Cortisoldatensätze zur Verfügung.

Die mütterlichen Cortisole werden in nmol/l, die kindlichen Steroide in pg/mg angegeben. **Tabelle 19** und **Tabelle 20** geben eine Übersicht der Kennzahlen der mütterlichen und kindlichen Stresshormone. Neben den gemessenen Werten wurden die Kennzahlen der errechneten Indizes aufgeführt. Zur Berechnungsmethode der jeweiligen Indizes siehe 1.1.2.5. Vor den statistischen Analysen erfolgte die Testung

der Variablen auf Normalverteilung. Mit Signifikanzen von $p = .000$ im Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung war von keiner Normalverteilung der Fingernagelsteroide in der Grundgesamtheit auszugehen. Nach logarithmischer Transformation konnte eine Normalverteilung der Originaldaten erreicht werden und somit nachfolgende parametrische Testungen durchgeführt werden. Die Cortisolwerte aus dem Speichel der Mutter erwiesen sich als annähernd normalverteilt mit Signifikanzen zwischen $p = .103$ und $p = .251$ im Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung, so dass auf eine logarithmische Transformation verzichtet werden konnte.

Tabelle 19: Kennwerte der mütterlichen Steroide aus Saliva

| Variable | N | M | SD | Min.-Max |
|-------------------------|-----|----------|---------|--------------------|
| Cortisol I | 358 | 22,14 | 7,25 | 7,34 – 46,97 |
| Cortisol II | 361 | 26,94 | 7,89 | 7,36 – 57,14 |
| Cortisol III | 365 | 8,44 | 4,04 | 0,37 – 26,91 |
| Cortisol decline | 355 | 13,73 | 7,85 | -15,1 – 39,43 |
| Cortisol CAR* | 354 | 4,92 | 7,44 | -17,42 – 38,68 |
| Cortisol AUCg** | 342 | 16149,58 | 4098,65 | 5609,88 – 31863,16 |

*.CAR – Cortisol awakening response.

**.AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

Tabelle 20: Kennwerte der kindlichen Steroide aus Fingernägeln

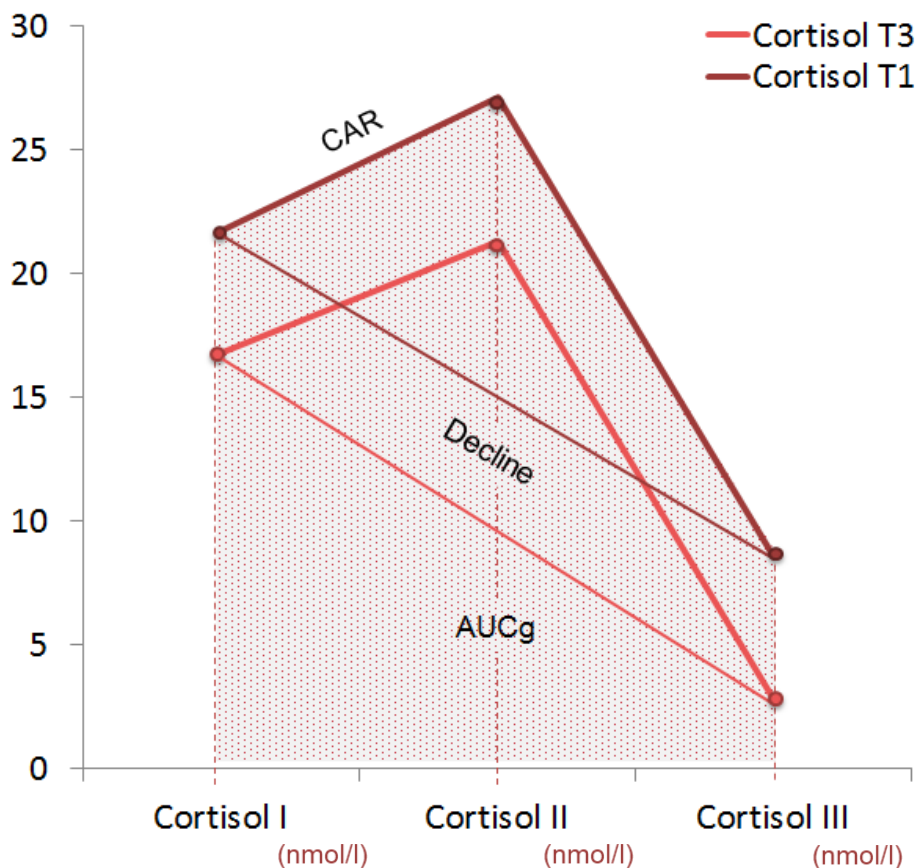
| Variable | N | M | SD | Min.-Max |
|------------------------------------|-----|-------|-------|----------------|
| Fingernagel Cortisol | 230 | 25,15 | 27,24 | 0,57 – 164,40 |
| Fingernagel Cortison | 202 | 58,36 | 23,37 | 9,46 – 119,76 |
| Fingernagel DHEA* | 176 | 3,26 | 3,06 | 0,15 – 16,08 |
| Summe Fingernagel-Cortisole | 193 | 79,20 | 36,42 | 12,58 – 210,90 |
| Ratio Fingernagel-Cortisole | 193 | 0,78 | 0,15 | 0,14 – 0,99 |

*.DHEA – Dehydroepiandrosteron.

Das Cortisoltagesprofil unserer Stichprobe zeigte über alle drei Messwerte im schwangeren Zustand deutlich höhere Konzentrationen als im nicht-schwangeren Zustand 6 Monate postpartum. Gleichsinnig ergab die AUCg mit einem Mittelwert von 16149 gemessen während der Spätschwangerschaft (zu T1) deutlich höhere Werte

als die AUCg mit einem Mittelwert von 11539 gemessen 6 Monate postpartum (zu T3). Der Zustand der Schwangerschaft bewirkte im vorliegenden Studienkollektiv ebenfalls einen geringeren abendlichen Cortisolabfall, welcher sich in einem erniedrigten Cortisol decline widerspiegelte. Eine Auftragung der Cortisoltagesprofile zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigt **Abbildung 13**.

Abbildung 13: Cortisoltagesprofile T1 und T3



3.4.1 Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den kindlichen Steroidkonzentrationen in Fingernägeln

Das vorliegende Studienkollektiv wurde hingehend des Einflusses mütterlicher Cortisolkonzentrationen, gemessen im dritten Trimenon der Schwangerschaft, auf die Steroidkonzentrationen der Kinder zu diesem Zeitpunkt untersucht. Zur Abbildung der kindlichen Stressbelastung in utero wurden die Steroidkonzentrationen aus Fingernagelabschnitte der Säuglinge analysiert (Näheres hierzu siehe 2.2.3).

In den durchgeführten Korrelationsanalysen nach Pearson zeigte Cortisol I eine signifikant positive Korrelation von $r = .174$; $p < .05$ mit dem logarithmisch

transformierten Fingernagel-Cortisol. Zwischen den mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den übrigen Steroidmesswerten bildeten sich keine weiteren Zusammenhänge ab.

Die zusätzliche Aufnahme der berechneten Indizes, aus kindlichen Stresshormonen, fand in einer nachfolgenden Korrelationsanalyse statt. Hier zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen Cortisol I und der Summe aus Fingernagel-Cortisol und –Cortison ($r = .195$; $p < .001$), sowie zwischen Cortisol I und der Fingernagel-Ratio ($r = -.158$; $p < .05$), welche sich auf dem Niveau von $p < .001$ und $p < .05$ als zweiseitig signifikant erwiesen.

Als Maß der Enzymaktivität der 11 β -HSD Typ 2 respektive der Umwandlung von Cortisol in sein inaktives Metabolit Cortison wurde die Fingernagel-Ratio aus der Fingernagel-Cortison-Konzentration dividiert durch die Summe der Fingernagel-Cortisol und –Cortison-Konzentration gebildet. Eine Auflistung der Ergebnisse aus den Korrelationsanalysen findet sich unter **Tabellarischer Anhang 3**.

3.4.2 Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den mütterlichen Cortisolkonzentrationen in Saliva

Zur Beurteilung des Einflusses psychosozialer Stressbelastung auf die mütterlichen Stresshormonkonzentrationen in der Spätschwangerschaft, erfolgte die Betrachtung der Cortisolkonzentrationen zu allen drei Messzeitpunkten in Zusammenhang mit der Stressachse und den einzelnen Stressmaßen.

In den durchgeführten Korrelationsanalysen nach Pearson zeigte sich der Faktor Stressachse signifikant positiv mit Cortisol III ($r = .123$; $p < .05$) und signifikant negativ mit dem Cortisol decline ($r = -.122$; $p < .05$) korreliert. Ähnliche statistische Zusammenhänge konnten bezüglich der einzelnen Stressmaße und den Cortisolwerten respektive -indizes hergestellt werden. Cortisol III zeigte sich hierbei signifikant positiv mit dem STAI-T ($r = .150$; $p < .001$) und dem PDQ ($r = .122$; $p < .05$) korreliert und der Cortisol decline wies signifikant negative Zusammenhänge mit den Stressmaßen EPDS ($r = -.154$; $p < .01$) und STAI-T ($r = -.132$; $p < .05$) auf. Zwischen den übrigen Cortisolwerten (Cortisol I, II, CAR und AUCg) und den untersuchten Stressmaßen konnten keine weiteren statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. **Tabelle 21** dokumentiert die Aufstellung der Ergebnisse aus den beschriebenen Korrelationsanalysen.

Tabelle 21: Korrelationsanalyse Stressbelastung/ Saliva-Cortisolkonzentrationen

| Korrelation psychosoziale Stressbelastung und mütterliche Saliva-Cortisolkonzentrationen | | | | | | | |
|--|------------------|----------------|---------------|-------|--------------|----------------------|-----------------|
| | Stress- achse | EPDS | STAI-T | PSS | PDQ | NEO-FFI- Neuroti. | LES- negativ |
| Cortisol I | -,044 | -,090 | -,040 | -,013 | -,043 | ,004 | -,019 |
| Cortisol II | -,016 | -,072 | -,013 | ,012 | -,057 | ,072 | ,006 |
| Cortisol III | ,123* | ,090 | ,150** | ,038 | ,122* | ,058 | ,066 |
| Cortisol decline | -,122* | -,154** | -,132* | -,059 | -,102 | -,034 | -,076 |
| Cortisol CAR* | ,022 | ,016 | ,018 | ,011 | -,013 | ,070 | ,017 |
| AUCg** | ,016 | -,028 | ,039* | ,018 | -,029 | ,057 | ,024 |

Korrelation nach Pearson

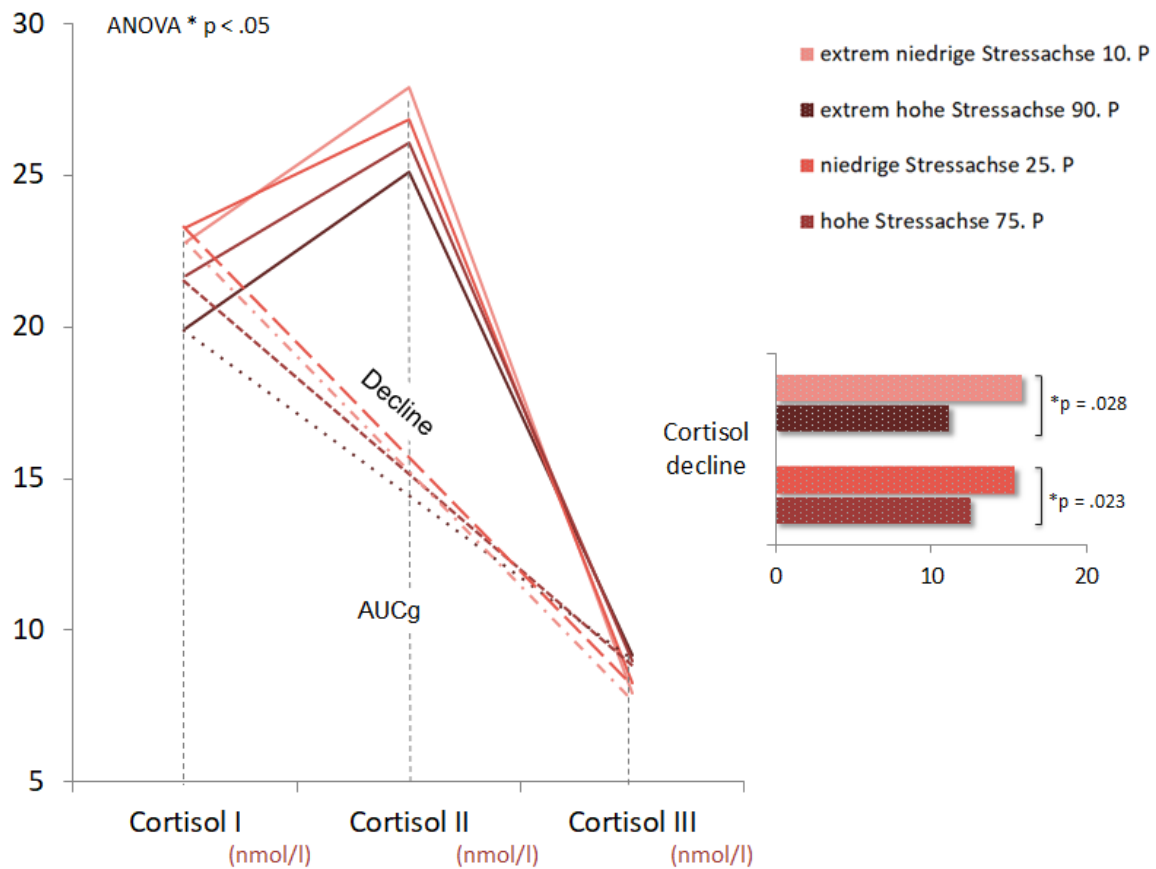
*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .05$ signifikant (zweiseitig).

**.Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

*.CAR – Cortisol awakening response.

**.AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

Um Unterschiede zwischen den Stressgruppen zu ermitteln, wurden univariate Varianzanalysen angeschlossen. Die Resultate der Varianzanalysen konnten die aus den vorangegangenen Analysen ermittelten Tendenzen abbilden. Die Gruppen der hohen und extrem hohen Stressachse wiesen, gegenüber den Gruppen der niedrigen und extrem niedrigen Stressachse, einen signifikant geringeren Abfall des Cortisol declines respektive der Cortisolkonzentration über den Tag auf (75.P vs. 25.P: $F = 5,30$; $p = .023$; 90.P vs. 10.P: $F = 5,05$; $p = .028$). In der Betrachtung des Cortisoltagesprofils (**Abbildung 14**) sowie des Indizes Cortisol AUCg fielen numerische Unterschiede zwischen den jeweiligen Stressgruppen auf, welche sich nicht als statistisch signifikant erwiesen.

Abbildung 14: Cortisoltagesprofil im Stressgruppenvergleich

CAR – Cortisol awakening response, AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

3.4.3 Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und den kindlichen Steroidkonzentrationen in Fingernägeln

Zur Beurteilung des Einflusses mütterlicher Stressbelastung auf die Stresshormonkonzentrationen der Kinder im Mutterleib, erfolgte die Betrachtung der Steroidkonzentrationen aus Fingernägeln der Säuglinge in Zusammenhang mit der Stressachse und den einzelnen Stressmaßen. Mittels Korrelationsanalysen nach Pearson wurde eine explorative Zusammenhangssuche vorgenommen. Hierbei fanden, wie oben beschrieben, die logarithmisch transformierten Fingernagelsteroide Verwendung. Hierbei konnten statistisch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und fetaler Steroidkonzentration hergestellt werden siehe [Tabellarischer Anhang 4](#).

3.5 Zusammenhänge zwischen mütterlichen und kindlichen Stresshormonkonzentrationen und dem Geburtsausgang

3.5.1 Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den Geburtsparametern

Während die subjektive psychosoziale Stressbelastung der Schwangeren des untersuchten Studienkollektivs einen signifikanten Einfluss auf die anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt zeigte, ergaben sich zwischen der Höhe der mütterlichen Cortisolkonzentrationen und den Geburtsparametern der Nachkommen lediglich schwache Zusammenhänge. In Korrelationsanalysen nach Pearson zeigte sich Cortisol III signifikant negativ mit dem Faktor Geburtsparameter ($r = .109$; $p < .05$), sowie mit den Einzelvariablen Geburtsgewicht ($r = .109$; $p < .05$) und Kopfumfang bei Geburt ($r = .109$; $p < .05$) korreliert. Zwischen den übrigen Geburtsparametern und der Höhe der maternalen Cortisolkonzentrationen oder deren Indizes konnten keine weiteren statistischen Zusammenhänge identifiziert werden. Eine Übersicht der Korrelationsanalysen gibt [Tabellarischer Anhang 5](#) wider.

3.5.2 Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und der Dauer der Gestation

Vorangegangenen Analysen (3.3.1.2) konnten unter Berücksichtigung von Störfaktoren keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen pränataler psychosozialer Stressbelastung und der Dauer der Gestation herstellen. Inwiefern die mütterlichen Cortisolkonzentrationen das Gestationsalter bei Geburt beeinflussen, wurde im Folgenden analysiert.

Zur Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen Dauer der Schwangerschaft und den Cortisolkonzentrationen mit ihren Indizes, wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt (siehe [Tabelle 22](#)). Die Variablen Cortisol I und Cortisol decline zeigten einen signifikant positiven Zusammenhang mit der Länge der Gestation ($r = .113$; $p < .05$ und $r = .188$; $p < .001$). Cortisol III zeigte hingegen eine negativ gerichtet Korrelation ($r = -.132$) bezüglich des Gestationsalters, welche sich auf einem Niveau von $p < .05$ als signifikant erwies. Mit Bezug auf die Dauer der Gestation konnten keine weiteren Zusammenhänge mit den übrigen Cortisolvariablen hergestellt werden.

Tabelle 22: Korrelationsanalyse Saliva-Cortisolkonzentrationen/ Gestationsalter bei Geburt

| Korrelationsanalyse | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Gestationsalter bei Geburt |
| Cortisol I | ,113[*] |
| Cortisol II | ,039 |
| Cortisol III | -,132[*] |
| Cortisol decline | ,188^{**} |
| Cortisol CAR[*] | -,077 |
| Cortisol AUCg^{**} | -,018 |

Korrelation nach Pearson.

*. Die Korrelation ist auf dem $p < 0,05$ Niveau signifikant (zweiseitig).

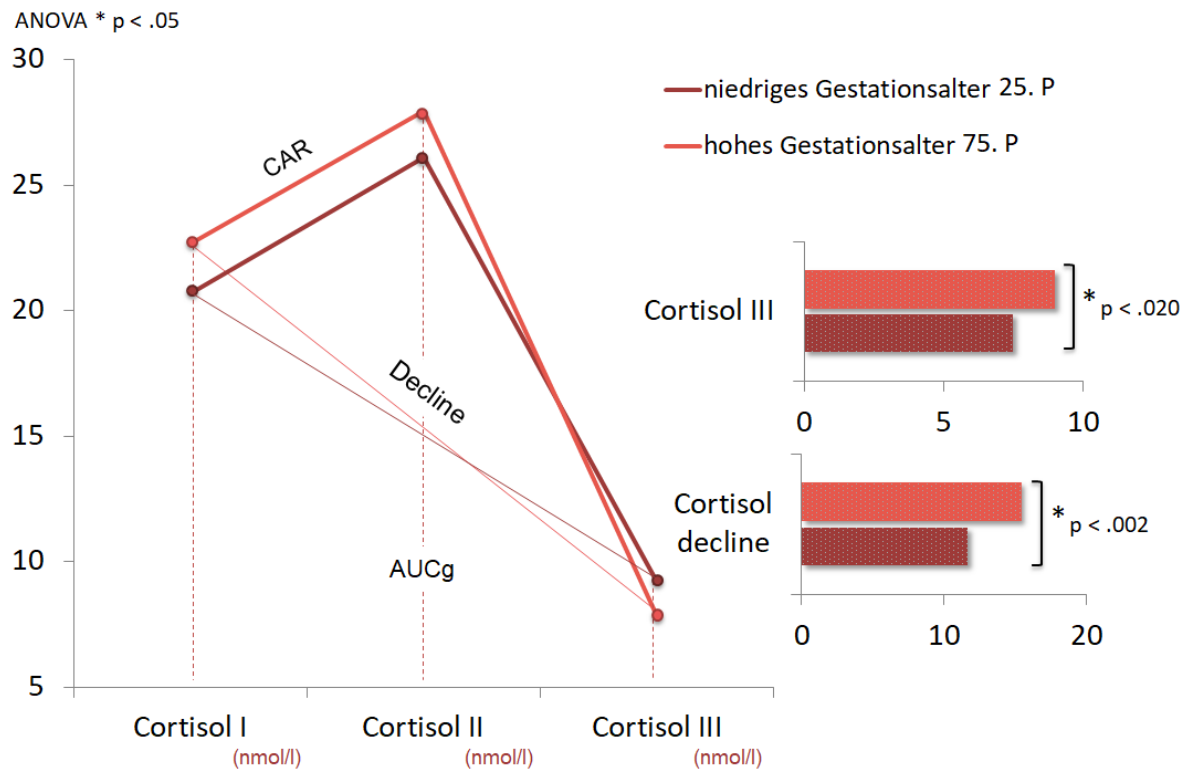
** . Die Korrelation ist auf dem $p < 0,01$ Niveau signifikant (zweiseitig).

*.CAR – Cortisol awakening response.

** .AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

Zur Beurteilung von Gruppenunterschieden, hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer und der Cortisolkonzentrationen, wurde eine Gruppeneinteilung anhand der 75. und 25. Perzentile der Variable Gestationsalter vorgenommen. Mittels univariater Varianzanalysen konnten die einzelnen Cortisol-Variablen im Hinblick auf die Gruppen „niedriges Gestationsalter“ und „hohes Gestationsalter“ untersucht werden. Hierbei zeigten sich auf dem Niveau von $p < .05$ signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Variablen Cortisol I (-10,9 %; $F = 4,16$; $p = .043$), Variablen Cortisol III (20,1 %; $F = 5,51$; $p = .020$) und Cortisol decline (-31,7 %; $F = 9,46$; $p = .002$). In Betrachtung der Mittelwerte von Cortisol II, Cortisol AUCg und Cortisol CAR konnten zwischen den untersuchten Gruppen, „niedriges Gestationsalter“ und „hohes Gestationsalter“, numerische Unterschiede festgestellt werden, welche sich in den Varianzanalysen jedoch nicht als signifikant herausstellten.

Ein „niedriges Gestationsalter“ konnte, wie in den oben beschriebenen Korrelationsanalysen, ebenfalls im Gruppenvergleich mit erniedrigten morgendlichen und erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen respektive verringertem Konzentrationsabfall und folglich mit einem abgeflachten Cortisoltagesprofil assoziiert werden.

Abbildung 15: Cortisoltagesprofil in Abhängigkeit des Gestationsalters

CAR – Cortisol awakening response, AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

Inwiefern die gefundenen Zusammenhänge unter Berücksichtigung von Einflussvariablen bestehen bleiben und welche weiteren Variablen das Gestationsalter bei Geburt vorherzusagen vermögen, wurde mittels multivariater linearer Regressionsanalysen untersucht (Tabelle 23). Die Durchführung der Regressionsmodelle erfolgte unter denselben Voraussetzungen wie unter 3.3.1.3 beschrieben. Für alle nachfolgenden Analysen fungierte die Variable „Gestationsalter“ als zu untersuchende abhängige Variable (AV). Als erklärende/ unabhängige Variablen wurden die gemessenen Cortisolwerte I bis III und ihre Indizes verwendet. Aufgrund ihrer interkorrelativen Beziehungen war es nicht möglich, die unabhängigen Variablen gleichzeitig in ein Regressionsmodell aufzunehmen. Aus diesem Grund erfolgte die schrittweise Betrachtung dieser Variablen in separaten Regressionsanalysen. Im Falle von Cortisol I und III war eine gemeinsame Analyse aufgrund fehlender interkorrelativer Zusammenhänge möglich. Zusätzlich flossen folgende Covariaten als mögliche Einflussgrößen auf die Zielgröße Gestationsalter bei Geburt in die Modelle ein:

- Faktor Stressachse
- Alter (Jahre)
- Parität (primi-/ multipara)
- Geburtsmodus (spontan/ Sectio)
- BMI vor Schwangerschaft (kg/m²)
- Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)
- Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)

Tabelle 23: Multiple lineare Regressionsanalyse – abhängige Variable: Gestationsalter bei Geburt

| Regressionsanalyse | | | | |
|--|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|
| Variablen | Regressions-koeffizient B | Standard-fehler | Standard-isiertes β | Signifikanz-niveau |
| UV: Cortisol I und Cortisol III $R^2 = .173$ $R^2_{\text{kor}} = .151$ $p < .001$ | | | | |
| Konstante | 297,28 | 5,49 | | ,000 |
| Geburtsmodus | -8,439 | 1,288 | ,337 | ,000 |
| Cortisol III | -,370 | ,114 | -,170 | ,001 |
| Cortisol I | ,115 | ,058 | ,100 | ,050 |
| UV: Cortisol decline $R^2 = .162$ $R^2_{\text{kor}} = .142$ $p < .001$ | | | | |
| Konstante | 289,14 | 5,30 | | ,000 |
| Geburtsmodus | -8,582 | 1,293 | -,343 | ,000 |
| Cortisol decline | ,161 | ,054 | ,152 | ,003 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

Im Regressionsmodell mit Cortisol I und III als unabhängige Variable (UV) zeigte sich ein $R^2 = .173$ mit einem Signifikanzniveau von $p = .000$ ($F = 7,74$). Unter Berücksichtigung des Stichprobenumfangs und der Anzahl eingeflossener Variablen ergab sich ein $R^2_{\text{kor}} = .173$, welches das größte Bestimmtheitsmaß innerhalb der betrachteten Modelle zeigte. Sowohl Cortisol I ($p = .050$) als auch Cortisol III ($p = .001$) erwiesen sich als signifikante Prädiktoren des Gestationsalter bei Geburt. Dabei zeigte Cortisol III einen negativ gerichteten Einfluss auf die Dauer der Gestation, welcher sich gegenüber dem positiv-gerichteten Einfluss des Cortisol I als stärker erwies.

Im Regressionsmodell mit der unabhängige Variable Cortisol decline, bezogen auf die Zielgröße Gestationsalter ($F = 8,09$; $R^2 = .162$; $R^2_{\text{kor}} = .142$; $p = .000$), stellte sich der Cortisol decline mit $p = .003$ als signifikanten, positiv gerichteten Prädiktor der Zielgröße heraus. In allen Regressionsmodellen zeigte sich die Variable

Geburtsmodus als hoch signifikanten, negativ gerichteten Prädiktor des Gestationsalters und zeigt insgesamt den größten Einfluss.

Die Variablen Cortisol II, Cortisol AUCg und die Cortisol CAR konnten in separat betrachteten Regressionsmodellen weder signifikante noch tendenzielle Einflüsse auf die untersuchte Zielgröße zeigen. In den betrachteten Regressionsmodellen erwiesen sich die Kovariaten: Faktor Stressachse, Alter, BMI vor Schwangerschaft, Nikotin- und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft nicht als Einflussgrößen der Gestationsdauer. Eine Zusammenfassung der Regressionsanalysen dokumentiert **Tabelle 23**.

3.5.3 Zusammenhänge zwischen kindlichen Steroidkonzentrationen und dem Geburtsausgang

Die fetalen Cortisonkonzentrationen, gemessen aus den Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, korrelierten signifikant negativ mit dem Faktor Geburtsparameter ($r = -.138$; $p < .05$) und der Größe bei Geburt ($r = -.151$; $p < .05$). Die Größe bei Geburt zeigte zudem signifikante, negativ gerichtete Zusammenhänge mit der fetalen Cortisolkonzentration ($r = -.140$; $p < .05$) und folglich mit der Summe der fetalen Steroidkonzentrationen ($r = -.155$; $p < .05$).

Die übrigen fetalen Steroidkonzentrationen wiesen, gleich den mütterlichen Saliva-Cortisolkonzentrationen, keine korrelativen Zusammenhänge mit den Geburtsparametern oder dem Gestationsalter auf. Eine Übersichtstabelle der durchgeführten Korrelationsanalysen findet sich im **Tabellarischer Anhang 6**.

Unter Kontrolle möglicher Störgrößen im Regressionsmodell ($F = 11,03$; $R^2 = .364$; $R^2_{\text{kor}} = .331$; $p = .000$) blieb der signifikante Einfluss der Fingernagel-Cortisolkonzentrationen auf die Variable Größe bei Geburt ($p = .048$) erhalten, wohingegen der Einfluss der Fingernagel-Cortisonkonzentrationen auf die Größe bei Geburt ($p = .075$; Regressionsmodell: $F = 9,21$; $R^2 = .354$; $R^2_{\text{kor}} = .316$; $p = .000$) und auf den Faktor Geburtsparameter ($p = .260$; im Regressionsmodell: $F = 13,32$; $R^2 = .442$; $R^2_{\text{kor}} = .409$; $p = .000$) statistische Signifikanz verfehlte. Die Durchführung der Regressionsmodelle erfolgte unter denselben Voraussetzungen wie unter **3.3.1.3** beschrieben, als mögliche Störgrößen flossen folgende Kovariaten in die Modelle ein:

- Gestationsalter (Tage)
- Geschlecht
- Faktor Stressachse
- Alter (Jahre)
- Parität (primi-/ multipara)
- Größe der Mutter (cm)
- Größe des Vaters (cm)
- BMI vor Schwangerschaft (kg/m²)
- Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)
- Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft (nein/ ja)

Übersichtstabellen der Regressionsmodelle finden sich unter **Tabellarischer Anhang 7**.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte innerhalb einer prospektiven Längsschnitt-Studie die Auswirkungen mütterlicher pränataler Stressbelastung auf den Ausgang der Geburt. Zur Abbildung der pränatalen Stressbelastung erfolgte sowohl die Betrachtung psychosozialer- als auch sozioökonomischer Stressoren. Die psychosoziale Stressbelastung des untersuchten Studienkollektivs von N = 405 Probandinnen im letzten Trimenon der Schwangerschaft (28. bis 40. SSW) wurde mittels standardisierten psychiatrischen Interviews und testpsychologischen Fragebögen erhoben und lieferte die Grundlage zur Einteilung der Stichprobe in unterschiedliche Stressgruppen. Ziel der Arbeit war es insbesondere die negativen Auswirkungen psychosozialer Stressoren hinsichtlich der Geburtsparameter Gewicht, Größe- und Kopfumfang sowie den Einfluss sozioökonomischer Risikofaktoren auf diese Parameter hin zu untersuchen.

Als potentiellen Mediator der Stressbelastung zwischen Mutter und Kind lag der Fokus der Untersuchung auf neuroendokrinen Übertragungsmechanismen. Cortisol, ein endogenes Stresshormon, wurde aus Speichelproben der Mütter und aus Fingernagel-Abschnitten der Neugeborenen bestimmt.

Die Cortisolbestimmung aus Fingernägeln stellt eine innovative, bisher wenig eingesetzte Methode zum Nachweis akkumulierter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum dar. Glucocorticoide gelangen mittels Diffusion in die fetale Nagelmatrix und werden während der Keratinisierung eingeschlossen und konserviert. Diese Nachweismethode ermöglicht eine Abbildung der intrauterinen Stresshormonbelastung der Nachkommen in der Retrospektive und folglich einen direkten Vergleich mit den mütterlichen Cortisolkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt. Neben der Interaktion beider Steroidkonzentrationen untereinander, wurde der Einfluss der psychosozialen Stressbelastung auf die Höhe mütterlicher und kindlicher Stresshormonspiegel hin untersucht.

Inwiefern die Höhe der mütterlichen Stresshormonkonzentrationen die Länge der Gestation, sprich die Reifungsdauer des Kindes im Mutterleib, negativ beeinflusst und somit Frühgeburtsbestrebungen fördert, wurde in weiterführenden Untersuchungen analysiert.

Der Einfluss psychosozialer Stressbelastung auf den Ausgang der Geburt konnte innerhalb des untersuchten Stichprobenkollektivs bestätigt werden. Mütter mit hoher psychosozialer Stressbelastung in der Spätschwangerschaft (75. P vs. 25. P) brachten gegenüber weniger belasteten Müttern kleinere und leichtere ($p < .001$ bis $p = .003$) Kinder zur Welt. Ein hohes pränatales Stressmaß ging mit einer durchschnittlichen Reduktion des Geburtsgewichtes um 217 g (-6,7 %), der Größe um 1,2 cm (-2,3 %) und des Kopfumfanges um 0,8 cm (-2,3 %) einher. Gleichgerichtete Zusammenhänge erhaben sich im Extremgruppenvergleich der 90. Vs. 10. Perzentile (Gewicht: -327 g; -10,3 %; Größe: -1,5 cm; -3 %; Kopfumfang: -1,1 cm; -3,1 %).

Nach Kontrolle der Störfaktoren: Gestationsalter, Geschlecht des Kindes, Parität, Größe der Mutter und des Vaters, Alter, BMI vor der Schwangerschaft sowie Alkohol- und Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft, blieb der signifikante Einfluss der psychosozialen Stressbelastung auf alle Geburtsparameter bestehen.

Eine negative Beeinflussung der anthropometrischen Daten bei Geburt wurde in der vorliegenden Stichprobe ebenfalls durch einen niedrigen sozialen Status hervorgerufen. Während sich ein geringes Nettoeinkommen des Haushaltes sowie das Vorhandensein von Schulden negativ auf die Geburtsparameter auswirkten, erwiesen sich eine abgeschlossene Berufsausbildung und die Unterstützung durch den Partner als protektive Faktoren für den Geburtsausgang. Den größten Einfluss dieser Variablen zeigte die suffizient erlebte Unterstützung durch den Partner. Frauen, welche sich nicht ausreichend von ihrem Partner unterstützt fühlten, brachten im Durchschnitt um 377 g leichtere Kinder zur Welt ($p < .001$) was einer Reduktion um 12,4 % entspricht. Ein geringes Nettoeinkommen führte zu einer Verminderung des Geburtsgewichtes um 5,5 % (177 g; $p = .009$), Schulden zu einer Verminderung um 8,4 %. (267 g; $p < .001$) Bezüglich der Größe und des Kopfumfanges bei Geburt variierte der Gruppenunterschied dieser Faktoren zwischen 2 % und 3 % ($p < .001$ bis $p = .008$).

Alle sozioökonomischen Variablen wiesen starke korrelative Zusammenhänge (zwischen $r = .290$ und $r = -.447$; $p < .001$) mit dem Faktor Stressachse auf. Das Nettomonatseinkommen pro Haushalt, der Rang der beruflichen Ausbildung sowie das Leben in Partnerschaft und die erlebte Unterstützung in dieser korrelierten negativ, eine hohe Streithäufigkeit und das Vorhandensein von Schulden korrelierten positiv mit dem Grad der psychischen Belastung. Die signifikanten Zusammenhänge

zwischen den sozioökonomischen Variablen und dem Faktor Geburtsparameter respektive den einzelnen Geburtsparametern erwiesen sich nach Kontrolle für die oben genannten Störgrößen, abgesehen im Falle der abhängigen Variable Berufsausbildung, nicht als statistisch signifikant, wohingegen der signifikante Einfluss der psychosozialen Stressbelastung auch nach Kontrolle der Einflussvariablen bestehen blieb.

Hinsichtlich des Einflusses der psychosozialen Stressbelastung auf die Länge der Gestation ließen sich im Extremgruppenvergleich (90. P vs. 10. P) statistisch signifikante Zusammenhänge respektive Gruppenunterschiede (-2,3 %; $F = 4,26$; $p = .043$) feststellen, während sich innerhalb der Hauptstressgruppe (75. P vs. 25. P) nur tendenzielle Effekte zeigten.

Aufgrund der zeitlichen Determinierung von elektiven Kaiserschnitten, in der Regel zwei Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin, muss die Variable Geburtsmodus als Störfaktor dieses Zusammenhangs berücksichtigt werden. Vor diesem Hintergrund relativierten sich die Gruppenunterschiede und verfehlten im Extremgruppenvergleich ebenfalls statistische Signifikanz ($p = .95$).

Insgesamt konnte der pränatalen Stressbelastung im vorliegenden Studienkollektiv keine schwerwiegende Affektion der Gestationsdauer nachgewiesen werden.

Zur Analyse der neuroendokrinen Stressachse, als vermittelnde Instanz dieser pränatalen Stressoren, wurden die Stresshormonkonzentrationen der Mütter und ihrer Nachkommen untersucht. Die zirkadiane Rhythmik der Cortisolsekretion, mit Höchstwerten morgendlich nach dem Erwachen und einem kontinuierlichen Abfall bis zum Abend, blieb in der vorliegenden Stichprobe erhalten und konnte zu beiden Messzeitpunkten (T1: Drittes Trimenon, $36,77 \pm 1,89$ SSW p.m. und T3: 6 Monate postpartum) abgebildet werden. Das Cortisoltagesprofil zeigte im schwangeren Zustand (T1) gegenüber dem nicht-schwangeren Zustand (T3) über alle drei Messwerte deutlich erhöhte Konzentrationen, um durchschnittlich 37,2 %.

Zur Abbildung der fetalen Glucocorticoidexposition in utero wurden Steroidkonzentrationen aus Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebendmonate analysiert. Während die fetalen Fingernagel-Cortisolkonzentrationen (FN-Cortisol \uparrow ; $r = .174$; $p < .05$) sowie die Summe aus Fingernagel Cortisol- und Cortisonkonzentration (FN-Summe \uparrow ; $r = .195$; $p < .001$) signifikant positiv mit den maternalen morgendlichen Cortisolkonzentrationen (\uparrow Cortisol I) korrelierten, zeigte

sich die Fingernagel-Cortisonkonzentration (FN-Cortison) nicht durch die Höhe maternaler Cortisolkonzentrationen beeinflusst. Als Maß der Enzymaktivität der 11 β -HSD Typ 2 respektive der Umwandlung von Cortisol in sein inaktives Metabolit Cortison wurde die Fingernagel-Ratio aus der Fingernagel-Cortison-Konzentration dividiert durch die Summe der Fingernagel-Cortisol und –Cortison-Konzentration gebildet. Diese zeigte sich signifikant negativ ($r = -.158$; $p < .05$) mit der maternalen morgendlichen Cortisolkonzentration (Cortisol I) korreliert. Übrige Analysen der Rohmessdaten (Cortisol II und Cortisol III) konnten keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den Glucocorticoidkonzentrationen beider Kompartimente herstellen.

Der Einfluss pränataler Stressbelastung auf die Glucocorticoidexposition des Feten in Utero, gemessen anhand der akkumulierten Steroidkonzentrationen aus den Fingernägeln, konnte in der vorliegenden Stichprobe nicht bestätigt werden. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der psychosozialen Stressbelastung der Mutter und den Steroidkonzentrationen aus fetal angelegten Fingernagelabschnitten der Nachkommen.

Weitere Studienergebnisse zeigen eine partielle Beeinflussung der mütterlichen Cortisolkonzentrationen durch pränatale psychosoziale Stressoren. Eine hohe psychosoziale Stressbelastung in Spätschwangerschaft führte im vorliegenden Studienkollektiv zu einem signifikant verringerten Abfall der Cortisolkonzentration (\downarrow Cortisol decline) im Vergleich der Hauptstressgruppen (75. P vs. 25. P: $F = 5.30$; $p = .023$) und im Extremgruppenvergleich (90. P vs. 10. P: $F = 5.05$; $p = .028$). Weitere tendenzielle Effekte einer hohen psychosozialen Stressbelastung zeigten sich in beiden Gruppenvergleichen auf die Dynamik des Cortisoltagesprofils im Sinne einer Abflachung des Tagesprofils mit verringerten morgendlichen (\downarrow Cortisol I/ II) und erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen (\uparrow Cortisol III) und konsekutiv verringerten Gesamtcortisolspiegeln (\downarrow AUCg), gemessen mittels AUCg („Area under the curve with respect to the ground“).

Eine ähnliche Konstellation der Glucocorticoidkonzentrationen konnte mit einer verkürzten Gestationsdauer und folglich Frühgeburtlichkeitsbestrebungen assoziiert werden. Verringerte morgendliche Cortisolspiegel (\downarrow Cortisol I; $p = .043$) zusammen mit einem verminderten Konzentrationsabfall über den Tag gesehen (\downarrow Cortisol decline; $p = .002$) und konsekutiv erhöhten Cortisolkonzentrationen am Abend (\uparrow Cortisol III; $p = .020$), gingen in der analysierten Population mit signifikant

verkürzten Gestationslängen einher. Diese Zusammenhänge blieben auch nach Kontrolle für etwaige Störgrößen (Faktor Stressachse, Alter der Mutter, Parität, Geburtsmodus, BMI vor der Schwangerschaft, Nikotin- und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft) insbesondere nach Kontrolle des Geburtsmodus in ihrer Signifikanz bestehen, wobei die Effektstärke der Modelle gering ausfiel.

Während die subjektive psychosoziale Stressbelastung der Schwangeren des untersuchten Studienkollektivs einen signifikanten Einfluss auf die anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt zeigten, verfehlten die Studienergebnisse einen Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Stresshormonkonzentrationen und den Geburtsparametern der Nachkommen herzustellen. Die fetalen Cortisonkonzentrationen, gemessen aus den Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, korrelierten hingegen signifikant negativ mit dem Faktor Geburtsparameter ($r = -.138$; $p < .05$) und mit der Größe bei Geburt ($r = -.151$; $p < .05$) bei Geburt, welche zusätzlich signifikant negativ mit den fetalen Cortisolkonzentrationen korrelierte ($r = -.140$; $p < .05$). Die übrigen fetalen Steroidkonzentrationen wiesen, gleich den mütterlichen Saliva-Cortisolkonzentrationen, keine korrelativen Zusammenhänge mit den Geburtsparametern auf. Unter Kontrolle möglicher Störgrößen blieb der signifikante Einfluss der Fingernagel-Cortisolkonzentrationen auf die Variable Größe bei Geburt ($p = .048$) erhalten, wohingegen der Einfluss der Fingernagel-Cortisonkonzentrationen auf die Größe bei Geburt ($p = .075$) und auf den Faktor Geburtsparameter ($p = .260$) statistische Signifikanzen verfehlte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Annahme, dass negative Umwelteinflüsse respektive pränatale Stressoren, den Feten im Mutterleib direkt in seiner Entwicklung beeinflussen können. Schwangere des Studienkollektivs, welche eine hohe psychosoziale Stressbelastung in Form schwangerschaftsspezifischer Ängste, depressiver Symptome, negativer Lebensereignisse oder erhöhter wahrgenommener Stressbelastung während der Schwangerschaft ausgesetzt waren brachten gegenüber weniger belasteten Individuen signifikant kleiner und leichtere Kinder zur Welt ($p < .001$ bis $p = .003$). Bezüglich des Gestationsalters blieben unter Berücksichtigung von Störgrößen in der untersuchten Population nur tendenzielle Gruppenunterschiede bestehen.

Die letzten Jahrzehnte der pränatalen Stressforschung lieferten hinsichtlich der Auswirkungen pränataler psychischer Stressoren unterschiedliche respektive inkonsistente Ergebnisse. Übereinstimmend mit der Hypothese dieser Arbeit erwiesen sich erhöhte pränatale Stressbelastungen (Rice et al., 2010; Wadhwa et al., 2011), schwangerschaftsspezifische Sorgen (Kramer et al., 2009) sowie Symptome von Angst und Depression (Conde et al., 2010; Nasreen et al., 2010) auch unterhalb diagnostischer Schwellenwerte als signifikante Risikofaktoren für ungünstige Geburtsausgänge. Gleichwohl konnten manifeste klinische Depressionen als „stressbezogene Erkrankung“ mit reduzierten Geburtsparametern und verkürzten Gestationslängen in Verbindung gebracht werden (Maina et al., 2008; Steer et al., 1992; Yedid Sion et al., 2015). Andere Untersuchungsergebnisse konnten diese Effekte wiederum nicht belegen (Andersson et al., 2004; Berle et al., 2005). Das komorbide Auftreten psychiatrischer Symptome ist im Verdacht eine Potenzierung des Effekts hervorzurufen und die negativen Auswirkungen auf den Geburtsausgang zu verstärken (Field et al., 2010; Ibanez et al., 2012), wobei Ergebnisse aus Meta-Analysen diese Zusammenhänge nicht ausnahmslos bestätigen konnten (Ding et al., 2014; Grigoriadis et al., 2013; Grote et al., 2010).

Die teilweise gegensätzlichen Ergebnisse der Literatur mögen den unterschiedlichen Studiendesigns, den verschiedenen Fallzahlen sowie der Verwendung unterschiedlicher Testinstrumente zur Erfassung psychiatrischer Symptome geschuldet sein. Eine ausführliche Diskussion methodischer Einschränkungen erfolgt unter 4.3. Insgesamt belegen diese Evidenzen in der Zusammenschau, analog den

vorgestellten Studienergebnissen, einen moderaten, aber statistisch signifikanten Effekt der seelischen Gesundheit auf den Geburtsausgang.

Im Gegensatz zu tierexperimentellen Untersuchungen, welche eine Randomisierung in Gruppen unterschiedlicher Stressbelastung unter Kontrolle von Art, Intensität sowie Zeitraum der Stressinduktion erlauben, sind Humanstudien aus ethischen Gründen auf klinische und epidemiologische Beobachtungsstudien angewiesen. Eine Möglichkeit innerhalb von Humanstudien extreme Stressereignisse sowie die präzise Bestimmung des Zeitpunktes der Stresseinwirkung zu beurteilen, erlaubt die Untersuchung von Desastern während der Pränatalperiode. Übereinstimmend mit der Hypothese, dass negative Umwelteinflüsse den Feten im Mutterleib direkt in seiner Entwicklung beeinflussen können, führte das Miterleben von Naturkatastrophen, wie Stürme oder Überschwemmungen (Dancause et al., 2011; Tong et al., 2011) sowie lebensbedrohliche Ereignisse in Form von Terror (Anschläge vom „11. September“) oder Bombardierungen (Lipkind et al., 2010; Maric et al., 2010; Wainstock et al., 2014) während der Schwangerschaft zu signifikant erniedrigten Geburtsparametern und verkürzten Gestationszeiten der Nachkommen. Ähnliche Effekte auf den Geburtsausgang bewirkte die Trauer um den Tod einer nahestehenden Person während der Gestation (Khashan et al., 2008). Die Exposition gegenüber Stressoren mit solch hohem Stresspotential vermag die seelische Gesundheit der Schwangeren zusätzlich zu beeinflussen, welche wiederum die kindliche Entwicklung unabhängig des ursprünglichen pränatalen Stressors beeinträchtigen und so den Effekt auf die kindliche Entwicklung potenzieren könnte.

Die Auswirkungen pränataler Stressoren auf Geburtsausgang und postnatale Entwicklung des Kindes wurde erstmalig durch Barker als „fetale Programmierung“ beschrieben. Barker identifizierte Malnutrition während der Schwangerschaft als „programmierenden“ Faktor für niedrige Geburtsgewichte und später im Leben auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen der Nachkommen (Barker & Osmond, 1986; Barker et al., 1993). Hypothetische Grundlage Barkers Konzepts und der sich anschließend etablierten pränatalen Stressforschung, stellen physiologische Anpassungsmechanismen des fetalen Organismus auf ungünstige intrauterine Einflüsse (Malnutrition, Stress) dar, welche postnatal, unter veränderten

Lebensumständen, maladaptiv respektive prädisponieren für spätere Erkrankungen wirken können. Diese Hypothese unterstützend, konnte in nachfolgenden Studien Mangelernährung während der Schwangerschaft, durch Nahrungsrestriktion in experimentellen Tierstudien oder in epidemiologischen Untersuchungen aus Hungerzeiten (z.B. Hungerwinter 1944/ 45 in den Niederlanden), mit geringen Geburtsgewichten in Verbindung gebracht werden (Cottrell et al., 2012; Lesage et al., 2001; Roseboom et al., 2006). Mangelernährung wirkt auf der einen Seite an sich als stressauslösender Faktor, auf der anderen Seite kann eine hohe Stressbelastung zu einer verminderten Nahrungsaufnahme führen (Gardner et al., 1997). Inwiefern die Affektion des Geburtsgewichtes durch Mangelernährung per se oder durch hungerassoziierten Stress respektive Stressoren wie Krankheit, Armut oder psychische Stressbelastung zustande kommt, bleibt hierbei unklar.

Die pränatale Stressforschung konnte bisher eine Vielzahl unterschiedlichster Stressoren identifizieren und ihren Einfluss auf die kindliche Entwicklung belegen. Es ist anzunehmen, dass nicht nur Stressoren mit hohem Stresspotential wie Hunger, Katastrophen, Trauer oder manifeste psychiatrische Erkrankungen die Entwicklung des Kindes im Mutterleib beeinflussen, sondern die Bandbreite pränataler Stressoren von akuten, „extremen“ Belastungen bis hin zu „milderen“ Stressoren wie Alltagsschwierigkeiten, subklinische psychiatrische Symptome oder schwangerschaftsspezifische Ängste und Sorgen variieren kann.

Zur Erfassung dieser alltäglichen Stressoren der Schwangeren in ihrer unmittelbaren Lebensumgebung wurde in der dargestellten Studie ein naturalistischer Ansatz des Studiendesigns gewählt. Zur bestmöglichen Abbildung einer der Normalbevölkerung entsprechenden Schwangerenpopulation, führte kaum eine Lebenssituation zum Ausschluss der Probandin aus der Studie (abgesehen von schweren psychiatrischen Erkrankungen sowie Drogen- und Alkoholabhängigkeit während der Schwangerschaft). Die Erfassung des individuellen Stressausmaßes erfolgte mittels schwangerschaftsspezifischer beziehungsweise -geeigneter, psychometrischer Testinstrumente unter Berücksichtigung von Art und Dauer des Stressors sowie dessen Bewertung vor dem Hintergrund persönlicher Erfahrungen und Ressourcen. Die Erhebung des psychosozialen Stresserlebens erfolgte im letzten Trimenon der Schwangerschaft in der durchschnittlich 36.77 ± 1.89 SSW p.m. und kann folglich nur die Auswirkungen der psychosozialen Stressbelastung in der Spätschwangerschaft

auf den Geburtsausgang abbilden. Über den Zeitpunkt der größten Sensitivität für die Auswirkungen pränataler Stressoren lassen sich in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur inkonsistente Ergebnisse finden. Bezüglich der Geburtsparameter konnten Henrichs und Kollegen, passend zu den beschriebenen Studienergebnissen, erst ab Mitte der Schwangerschaft einen Einfluss pränataler Stressoren auf das kindliche Wachstum im Mutterleib nachweisen (Henrichs et al., 2010). Eine vornehmliche Affektion der Geburtsparameter in der Spätschwangerschaft, als Indikator für ein beeinträchtigtes Wachstum im Mutterleib, könnte der massiven Größenzunahme des Feten insbesondere in den letzten Wochen der Schwangerschaft geschuldet sein. Andere Untersuchungen hingegen konnten nicht nur pränatalen Distress des Alltags, sondern auch chronische Stressoren vor der Konzeption mit verringerten Geburtsparametern in Verbindung bringen (Diego et al., 2006; Strutz et al., 2014). Im Falle neurokognitiver Auffälligkeit und psychiatrischer Erkrankungen der Nachkommen als Zielgrößen pränataler Stressbelastung, wurde sowohl die Frühschwangerschaft (Schizophrenie) als auch Mid- und Spätschwangerschaft (Verhaltensauffälligkeiten) als sensitive Periode identifiziert (Khashan et al., 2008; O'Connor, T. G. et al., 2003). Es ist anzunehmen, dass der Zeitpunkt der größten Sensitivität für pränatale Stressoren je nach untersuchter Zielgröße (Wachstum, Kognition oder seelische Gesundheit der Nachkommen) variieren kann. Eine eindeutige Zuordnung der sensiblen Zeitfenster eines jeweiligen pränatalen Stressors für die Affektion der kindlichen Entwicklung im Mutterleib bleibt bisher ungeklärt.

Weitere modulierende Faktoren der Auswirkungen pränataler Stressoren könnten in persönlichen Kapazitäten der Stressbewältigung zu finden sein. Diese Hypothese untermauernd, wurde eine signifikante Affektion der Geburtsparameter durch pränatale Stressoren erst nach Übersteigen der eigenen protektiven Kapazitäten beobachtet (Wakeel et al., 2013).

Gleichgerichtete Zusammenhänge ergaben sich in der vorliegenden Arbeit. Frauen des untersuchten Studienkollektivs, welche sich während der Schwangerschaft von ihrem Partner unterstützt fühlten, brachten durchschnittlich um 12,4 % schwerere Kinder (377 g) gegenüber weniger unterstützte Frauen zur Welt. Aufgrund der engen Beziehung respektive den hohen interkorrelativen Zusammenhängen zwischen psychosozialer Stressbelastung und sozioökonomischen Herausforderungen, ist der separate Einfluss beider Risikofaktoren auf den Geburtsausgang schwer zu

beurteilen. Im linearen Regressionsmodell, unter Berücksichtigung der oben genannten Kontrollvariablen, zeigte die psychosoziale Stressbelastung gegenüber den sozioökonomischen Variablen einen größeren Effekt auf die Höhe der Geburtsparameter. Die sozioökonomischen Risikofaktoren verloren unter Kontrolle dieser Variablen ihren signifikanten Einfluss auf den Geburtsausgang, während sich die psychosoziale Stressbelastung unter anderen Einflussgrößen als Mediator des Effekts erwies. Insgesamt scheinen sozioökonomische Risikofaktoren einen ungünstigen Einfluss auf den Ausgang der Geburt zu nehmen, wobei der Effekt in der untersuchten Stichprobe am ehesten durch die psychosoziale Komponente der Stressbelastung vermittelt wird. Es ist anzunehmen, dass eine sozioökonomische Benachteiligung, bei Abwesenheit psychosozialer Stressoren, alleine keine negativen Effekte auf die kindliche Entwicklung im Mutterleib aufweist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen mit Evidenzen aktueller wissenschaftlicher Literatur legen nahe, dass Störungen der frühen kindlichen Entwicklung zumindest teilweise auf pränatale Stressoren zurückzuführen sind. Die Höhe des Geburtsgewichtes stellt in diesem Zusammenhang einen Indikator für eine ungünstige Umgebung während der fetalen Entwicklung dar und zeigt sich von pränatalen psychosozialen Stressoren der Mutter beeinflusst. Die Geburtsparameter scheinen in der Spätschwangerschaft, zum Zeitpunkt der größten fetalen Gewichts- und Größenzunahme, besonders prädisponiert gegenüber pränatalen Stressoren zu sein. Spezifische Zeitfenster für die größte Sensitivität pränataler Stressoren konnten bisher nicht eindeutig identifiziert werden.

Abseits der Affektion der Geburtsparameter ist anzunehmen, dass pränatale Stressoren die Biologie des ungeborenen Kindes beeinflussen und im Sinne der „fetalen Programmierung“ das spätere Auftreten somatischer und psychiatrischer Erkrankungen begünstigen können (Barker, 1995; Seckl, 2004).

Die Rolle psychosozialer Stressoren während der Schwangerschaft und deren Konsequenzen für das Wohlergehen von Mutter und Kind sind in der Pränatalen Stressforschung von wachsendem Interesse. Die zugrundeliegenden Mechanismen der maternal-fetalen Stressübertragung sind dennoch bis dato weitgehend ungeklärt. Die meisten Erkenntnisse stammen aus tierexperimentellen Untersuchungen und können folglich nicht direkt auf den Menschen übertragen werden. Während

Tierstudien eine gezielte Stressinduktion respektive eine direkte Manipulation des endokrinen Systems und somit eine Überexposition des Feten mit Glucocorticoiden erlauben, sind Humanstudien auf klinische und epidemiologische Studien angewiesen. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen legen nahe, dass die Vermittlung pränataler Stresseffekte über maternale-, plazentare und fetale Kompartimente partiell mittels neuroendokriner Mechanismen erfolgt. Sie unterstützen die Bedeutung von Glucocorticoiden, dem Endprodukt der Stressachse (HHNA), als Vermittler zwischen pränatalen Stressoren und intrauterinem Wachstum. Ein wichtiger zugrundeliegender Pathomechanismus der pränatalen Stressübertragung scheint hierbei zumindest teilweise durch eine stressinduzierte Dysregulationen der HHNA respektive eine stressinduzierte Störung der Blut-Plazenta-Schranke und eine daraus resultierende Überexposition des Feten mit Glucocorticoiden darzustellen. Zur Überprüfung dieser Hypothese, der neuroendokrinen Stressachse als vermittelnde Instanz pränataler Stressoren, erfolgte die Analyse maternaler und fetaler Glucocorticoidkonzentrationen.

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Anpassungsmechanismen, unter anderem zu schwangerschaftsspezifischen Alterationen der maternalen HHNA und konsekutiv zu veränderten Glucocorticoidkonzentrationen (siehe 1.2.1). Die zirkadiane Rhythmik der Cortisolsekretion, mit Höchstwerten morgendlich nach dem Erwachen und einem kontinuierlichen Abfall bis zum Abend (Hellman et al., 1970), konnte in der vorliegenden Stichprobe zu beiden Messzeitpunkten (T1: Drittes Trimenon und T3: 6 Monate postpartum) abgebildet werden und blieb, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Entringer und Kollegen, auch im schwangeren Zustand erhalten (Entringer et al., 2011). Die Cortisolkonzentrationen im letzten Trimenon der Schwangerschaft (T1) zeigten in der vorliegenden Stichprobe einen durchschnittlichen Anstieg um das 1,9-fache gegenüber dem nicht schwangeren Zustand (T3). Dieser Anstieg bleibt unter dem in der Literatur häufig zitiertem Referenzwert von einem Anstieg um das 2 bis 3-fache der totalen Plasmacortisolkonzentration im letzten Trimenon der Schwangerschaft (Jung et al., 2011). Es ist anzunehmen, dass der gewählte Zeitpunkt sechs Monate postpartum, nicht zuletzt wegen den Belastungen der Mutter in der Postpartalzeit, als Referenzwert zur Beurteilung des Cortisolanstiegs ungeeignet ist.

Betrachtet man die Konzentrationen des freien, ungebundenen Cortisols im Plasma, welches am ehesten den Cortisolkonzentrationen aus dem Speichel entspricht, wird in von Jung und Kollegen nur ein Anstieg um das 1,6-fache zum selben Zeitpunkt angegeben. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Stichprobenumfänge ($N = 20$ in der Studie von Jung et al. versus $N = 366$ in der vorliegenden Arbeit) und der ohnehin etwas niedriger ausfallenden Cortisolkonzentrationen aus dem Speichel, aufgrund ihrer partiellen Metabolisierung durch das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (Kirschbaum & Hellhammer, 1989), fällt der Anstieg der Cortisolkonzentrationen während der Schwangerschaft in der untersuchten Stichprobe insgesamt höher aus.

Die Erhöhung der basalen Cortisolkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft ist vermutlich der endokrinen Funktion der Plazenta geschuldet. Mit Voranschreiten der Schwangerschaft nimmt die plazentare Produktion an Corticotropin-releasing-Hormone (CRH) in intrauterinen Geweben kontinuierlich zu (Challis et al., 2000; Smith, R., 2007) und führt über hypophysär produziertes adrenocorticotropes Hormon (ACTH) zu einem Anstieg der Cortisolsekretion aus den Nebennierenrinden (Allolio et al., 1990). Die plazentare CRH Produktion unterliegt einem durch Cortisol induzierten positiven Rückkoppelungsmechanismus, welcher entgegen der üblichen negativen Feedbackhemmung einen weiteren Cortisolanstieg begünstigt (King et al., 2001; Kramer et al., 2013; Lindsay & Nieman, 2005). Diese endokrinen Anpassungsmechanismen liegen mutmaßlich dem Anstieg der Cortisolkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft, wie er auch im vorliegenden Studienkollektiv abgebildet werden konnte, zugrunde. Die schwangerschaftsbedingte Erhöhung der basalen Cortisolkonzentrationen konnte mit einer gedämpften Stressantwort assoziiert werden (Kammerer et al., 2002; Lindsay & Nieman, 2005) und könnte gleichermaßen den Einfluss pränataler Stressoren auf die Höhe der Stresshormonkonzentrationen im Zeitraum der Schwangerschaft beeinflussen.

Die Hypothese einer stressinduzierten Dysregulation der HHNA bestätigend, belegen Ergebnisse dieser Arbeit einen moderaten, aber signifikanten Zusammenhang zwischen pränatalen Stressoren und Affektion der Cortisolkonzentrationen. Im vorliegenden Strichprobenkollektiv konnte eine erhöhte Stressbelastung der Schwangeren mit Dysregulationen des zirkadianen Cortisoltagesprofils in Verbindung gebracht werden. Spezifisch zeigte sich eine hohe psychosoziale Stressbelastung,

welche sowohl schwangerschaftsspezifische Sorgen, wahrgenommene Stressbelastung als auch Symptome der Angst und Depression berücksichtigt, in beiden Vergleichsgruppen statistisch signifikant (75. P vs. 25. P: $p = .023$; 90. P vs. 10. P: $p = .028$) mit einem verringerten Abfall der Cortisolkonzentration über den Tag (\downarrow Cortisol decline) assoziiert. Weitere tendenzielle Effekte einer hohen pränatalen Stressbelastung zeigten sich auf die Dynamik des Cortisoltagesprofils im Sinne einer Abflachung des Tagesprofils mit verringerten morgendlichen (\downarrow Cortisol I/ II), erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen (\uparrow Cortisol III) und konsekutiv verringerten Gesamtcortisolspiegeln (\downarrow AUCg). Die kumulierte Cortisolsekretion AUCg („Area under the curve with respect to the ground“) ist als Fläche unter der Kurve des Cortisoltagesprofils definiert (siehe 1.1.2.5) und errechnet sich mittels Trapezregel aus den drei Messwerten (Cortisol I: 0 min, Cortisol II: 30 min, Cortisol III: 13 h).

Aufgrund der geringen Probenanzahl (3 Speichelproben pro Tag) zur Abbildung des Cortisoltagesprofils, kann der Cortisol decline und die AUCg nur als grobe Annäherung des Konzentrationsabfalls respektive der Gesamtcortisolsekretion angesehen werden. Die dargestellten Assoziationen zwischen psychosozialer Stressbelastung und verringertem Abfall der Cortisolkonzentration im vorliegenden Studienkollektiv müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund des hohen Stichprobenumfangs von $N = 365$ können selbst geringe Effekte statistische Signifikanzen generieren und so zu Überschätzung der Ergebnisse beitragen. Assoziationen dieser Höhe sind von fragwürdiger physiologischer Signifikanz, insbesondere vor dem Hintergrund der schwangerschaftsbezogenen Alterationen der maternalen HHNA.

Insgesamt sind die Auswirkungen der psychosozialen Stressbelastung auf das Cortisoltagesprofil im vorliegenden Studienkollektiv als geringfügig einzuschätzen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen aus vorherigen Studien, welche entweder keine oder nur schwache Zusammenhänge zwischen dem Gemütszustand in der Schwangerschaft und der Dynamik des Cortisoltagesprofil ergaben. Während einige Studien sowohl psychische Belastungen wie stressvolle Lebensereignisse (Obel et al., 2005), depressive Symptomatik (O'Connor, T. G. et al., 2014) und ängstliche Persönlichkeitsstrukturen (Kivlighan et al., 2008) als auch physische Belastungen wie erlebte Gewalt durch den Partner (Valladares et al., 2009) mit erhöhten Saliva-Cortisolkonzentrationen in der Spätschwangerschaft assoziieren

konnten, fanden andere Forschungsgruppen keine stressbezogenen Unterschiede der Stresshormonkonzentrationen (Harville et al., 2009; Salacz et al., 2012).

Ähnlich inkonsistente Ergebnisse bezüglich der Affektion der Cortisolkonzentrationen durch psychosoziale Stressoren liefern Evidenzen aus Humanstudien nicht-schwangerer Populationen. Sowohl Depressionen als auch Angstsymptome und vermehrtes Stresserleben konnten in gemischten Populationen mit signifikant erhöhten morgendlichen und abendlichen Cortisolkonzentrationen sowie mit einem steileren Anstieg der morgendlichen Cortisolkonzentration in Form der „Cortisol awakening response“ (CAR) assoziiert werden (Knorr et al., 2010; Michaud et al., 2008; Pruessner, M. et al., 2003; Vreeburg et al., 2009). Entgegen dieser stressinduzierten Erhöhung der Cortisolkonzentrationen, assoziierten andere Autoren nicht nur eine aktuelle, sondern auch eine zurückliegende Major Depression mit abgeflachten Cortisoltagesprofilen in Form eines signifikant verringerten Cortisol declines (Konzentrationsabfall) (Doane et al., 2013; Jarcho et al., 2013). Eine lange Historie an Depressionen konnten gleichermaßen mit einem signifikant reduzierten Anstieg der morgendlichen Cortisolkonzentration (CAR) sowie einer signifikanten Verringerung der Gesamtcortisolsekretion in Form der AUCg („Area under the curve with respect to the ground“) assoziiert werden (Gex-Fabry et al., 2012).

In der Zusammenschau deuten diese gegensätzlichen Ergebnisse aus schwangeren und nicht-schwangeren Studienkollektiven eine stressbezogene Affektion neuroendokrinen Stressachse an, deren Spezifität jedoch unklar bleibt.

Psychosoziale Stressoren scheinen in diesem Zusammenhang auch während der Schwangerschaft zumindest teilweise eine Dysregulation der HHNA respektive des Cortisoltagesprofils zu bewirken. Hierbei konnten insbesondere Hinweise für eine stressabhängige Beeinflussung des Cortisol declines – dem Abfall der Cortisolkonzentration über den Tag – gefunden werden. O'Connor und Kollegen brachten beispielsweise, in einer aktuellen prospektiven Längsschnittstudie, depressive Symptome während des letzten Trimenons der Schwangerschaft (34. SSW) mit verringerten morgendlichen Saliva-Cortisolkonzentrationen und einem verminderten Cortisol decline in Verbindung. Diese Effekte zeigten sich moderat aber signifikant, auch nach Kontrolle für sozioökonomische Faktoren (O'Connor, T. G. et al., 2014). Ein verminderter Abfall der Saliva-Cortisolkonzentration über den Tag konnte zudem mit ängstlichen Persönlichkeitsstrukturen und vermehrter Stressbelastung in der Spätschwangerschaft (34. respektive 28. SSW) assoziiert

werden (Kivlighan et al., 2008; Suglia et al., 2010). Kommt es zu einem geringeren Abfall der Stresshormonkonzentrationen über den Tag, bleiben die abendlichen Konzentrationen konsekutiv erhöht. Entsprechend einem verminderten Cortisol decline, konnten weitere Studien Assoziationen zwischen pränatalen Stressoren und signifikant erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen respektive signifikant erhöhtem Nadir aufweisen (O'Keane et al., 2011; Obel et al., 2005; Peer et al., 2013). Bezüglich einer stressassoziierten Affektion der Cortisol Aufwachreaktion (CAR) im Zustand der Schwangerschaft konnten in der aktuellen Literatur, übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie, häufig keine oder nur geringe Zusammenhänge generiert werden. Während Depressionen und Ängste beispielsweise nicht mit signifikanten Veränderungen der CAR während der Schwangerschaft einhergingen, zeigten sich Kindheitstraumata mit verringerten basalen Cortisolkonzentrationen am Morgen verbunden (Hellgren et al., 2013; Shea et al., 2007).

Diese geringeren Zusammenhänge zwischen pränatalen Stressoren und Cortisol Aufwachreaktion könnten einer verminderten Variationsbreite der morgendlichen Cortisolspiegel geschuldet sein. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus zusammen mit der physiologischen Konzentrationserhöhung im Verlaufe der Schwangerschaft, erreichen die morgendlichen Cortisolspiegel Höchstkonzentrationen, welche die Sensitivität der Stressantwort gegenüber Stressoren verringern könnte (Kammerer et al., 2002). Es ist annehmbar, dass extrem hohe Stresslevel benötigt werden, um die ohnehin hohen Konzentrationen weiter ansteigen zu lassen.

Bezüglich der vorliegenden Arbeit könnte die geringe Anzahl an morgendlichen Saliva-Proben (zwei Proben: 0 min; 30 min nach dem Erwachen) die CAR nur unzureichend abzeichnen und zur geringen Affektion dieser beitragen. Zur besseren Abbildung der „Cortisol awakening response“ (CAR) wurden in anderen Studien häufig drei bis vier morgendliche Proben im Abstand von 15 bis 30 Minuten entnommen (Bolten et al., 2011; Entringer et al., 2011). Zudem empfehlen Hellhammer und Kollegen, zur verlässlichen Nachbildung der CAR, eine Probenentnahme an mindestens zwei Werktagen (Hellhammer et al., 2007).

Der Cortisol decline hingegen scheint während der Schwangerschaft sensibler gegenüber pränatalen Stressoren zu reagieren. Eine stressinduzierte zusätzliche Cortisolsekretionen über den Tag könnte den verminderten Konzentrationsabfall im Tagesverlauf und konsekutiv die erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen erklären.

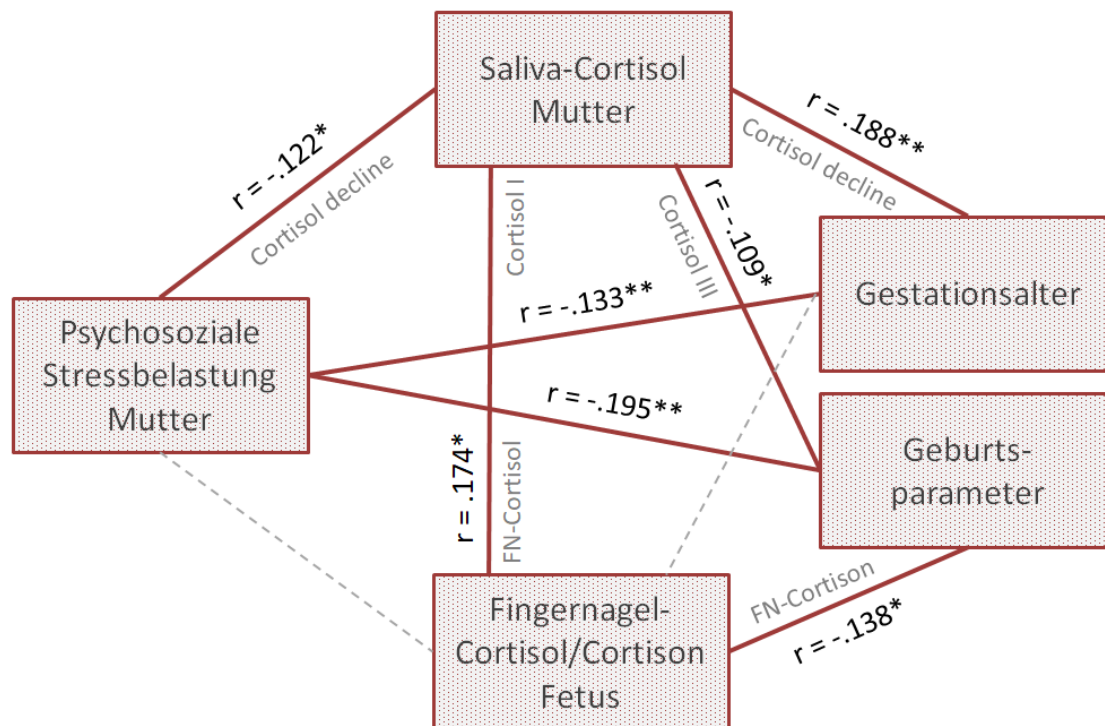
Obgleich die gefundenen Zusammenhänge schwach ausfallen, deuten die vorliegenden Ergebnisse zusammen mit Evidenz aktueller Literatur auf eine stressassoziierte Veränderungen der neuroendokrinen Stressachse hin, welche sich sowohl in erhöhten als auch erniedrigten Cortisolkonzentrationen widerspiegeln können. Im vorliegenden Fall zeigte sich eine erhöhte psychosoziale Stressbelastung in der Spätschwangerschaft vor allem mit einer Abflachung des Cortisoltagesprofils verbunden. Eine Abflachung des zirkadianen Cortisoltagesprofils scheint zudem durch lang anhaltenden Stressbelastungen beeinflusst zu sein und konnte in diesem Zusammenhang mit chronisch somatischen sowie chronisch psychosozialen Stressbelastungen assoziiert werden. Stressbezogene Dysregulationen der HHNA, in Form erniedrigter morgendlicher, erhöhter abendlicher und vereinzelt erniedrigten Gesamt-Cortisolkonzentrationen (AUCg) konnten in diesem Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 (Lederbogen et al., 2011), verkürzten Überlebenszeiten bei Lungenkrebspatienten (Sephton et al., 2013) sowie mit einer erhöhten psychosozialen Stressbelastung aufgrund eines geringen sozialen Status (Desantis et al., 2015) oder einer Depressionen (Doane et al., 2013) in Verbindung gebracht werden.

Letztlich bleiben Ebene und Ausmaß der Stresswirkung pränataler Stressoren bezüglich des Funktionszustandes der HHNA ungeklärt. Zur Detektion optimaler Konzentrationen und Variabilität der Stresshormone für eine ungestörte Funktion der HHNA werden weitere Untersuchungen benötigt. Das Wissen um eine optimale Funktion der HHNA in multiple Situationen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten könnte dazu beitragen Pathologien und Funktionseinschränkungen frühzeitig zu erkennen und ihnen entsprechend entgegenwirken zu können.

Neben den Parallelen zwischen psychosozialer Stressbelastung, Dysregulationen der HHNA und Affektion der Geburtsparameter, untersuchte diese Arbeit ferner den Einfluss mütterlicher Cortisolkonzentrationen auf den Ausgang der Geburt.

Eine grafische Darstellung zur besseren Übersicht der untersuchten Zusammenhänge dieser Arbeit zeigt **Abbildung 16**.

Abbildung 16: Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung, Stresshormonkonzentrationen und Geburtsausgang



Korrelation nach Pearson.

*. Die Korrelation ist auf dem $p < .05$ Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem $p < .01$ Niveau signifikant (zweiseitig).

Psychosoziale Stressbelastung = Faktor Stressachse; Geburtsparameter = Faktor Geburtsparameter, Fingernagel-Cortisol/Cortison in Log-Transformation

Die Höhe der mütterlichen Glucocorticoidkonzentrationen in der Spätschwangerschaft konnte in dieser Arbeit, gleichermaßen der psychosozialen Stressbelastung der Mutter, mit einer signifikant verkürzten Gestationsdauer und folglich mit Frühgeburtlichkeitsbestrebungen assoziiert werden.

Verringerte morgendliche Cortisolspiegel (\downarrow Cortisol I) zusammen mit einem verminderten Konzentrationsabfall über den Tag gesehen (\downarrow Cortisol decline) und konsekutiv erhöhten Cortisolkonzentrationen am Abend (\uparrow Cortisol III), gingen in der analysierten Population mit signifikant verkürzten Gestationslängen einher. Diese Zusammenhänge blieben auch nach Kontrolle für etwaige Einflussgrößen (mütterliche psychosoziale Stressbelastung, Alter der Mutter, Parität, Geburtsmodus, BMI vor der Schwangerschaft, Nikotin- und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft) in ihrer Signifikanz bestehen. Im Gruppenvergleich der

75. und 25. Perzentile hinsichtlich des Gestationsalters, wiesen Probandinnen mit verkürzten Gestationszeiten gegenüber Probandinnen mit längeren Gestationszeiten eine um 10,9 % verringerte morgendliche und eine um 20,1 % erhöhte abendliche Cortisolkonzentration sowie eine Verringerung des Cortisol declines um 31,7 % auf.

Diese Assoziationen divergieren mit Ergebnissen anderer Studien, welche ein vermehrtes Risiko für Frühgeburtlichkeit mit erhöhten Cortisolkonzentrationen in Verbindung bringen konnten. Eine kürzere Gestationsdauer konnte in diesem Zusammenhang sowohl mit erhöhten Plasma-Cortisol- oder CRH-Konzentrationen ($p < .001$) (Erickson et al., 2001) als auch mit durchschnittlich um 13 % erhöhten morgendlichen Saliva-Cortisolkonzentrationen gegenüber Kontrollpersonen mit normalen Gestationslängen assoziiert werden (Entringer et al., 2011).

Insgesamt deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf eine, mit Dysregulationen im Cortisoltagesprofil einhergehende, signifikante Verkürzung der Gestationsdauer hin. Übereinstimmend mit diesen Assoziationen, konnte eine aktuelle prospektive Längsschnittstudie ebenfalls schwerwiegende Dysregulationen des Cortisoltagesprofils mit Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang bringen. Mütter mit verkürzter Gestationsdauer ($32,6 \pm 1,7$ SSW) wiesen gegenüber Kontrollpersonen mit termingerechten Gestationslängen ($39,5 \pm 0,6$ SSW) ein umgekehrtes Cortisoltagesprofil, in Form erniedrigter morgendlicher und erhöhter abendlicher Saliva-Cortisolkonzentration auf (Patacchioli et al., 2013). Ähnliche Veränderungen des zirkadianen Cortisoltagesprofils konnte in einer Kohorte depressiver Schwangerer gefunden werden. Während O’Kean und Kollegen, übereinstimmend mit den dargestellten Studienergebnissen, depressive Symptome der Schwangeren mit erhöhten abendlichen Cortisolkonzentration und verringerten Gestationslängen assoziieren konnten, verfehlten sie einen Zusammenhang zwischen Alterationen des Cortisoltagesprofils und dem Risiko für Frühgeburtlichkeit herzustellen (O’Keane et al., 2011).

Entgegengesetzte Zusammenhänge, aber dennoch mit Alterationen der mütterlichen Stresshormonkonzentrationen respektive Dysregulation der maternalen HHNA vereinbar, zeigten weitere Studien Zusammenhänge zwischen abweichenden Cortisoltagesprofilen und verkürzten Gestationszeiten auf. Eine erhöhte morgendliche Aufwachreaktion (CAR) in der Spätschwangerschaft ($34,1 \pm 1,3$ SSW) konnte mit einer verringerten Gestationsdauer assoziiert werden (Buss et al., 2009). Speichel-Cortisolkonzentrationen von Probandinnen der 23. SSW, welche sowohl

nach dem Erwachen ($p = .001$) als auch über den Tag ($p = .005$) anhaltend erhöhte Werte aufwiesen, wurden mit verkürzten Gestationszeiten ihrer Nachkommen in Verbindung gebracht. Eine Erhöhung der CAR um 2,6 % führte in dieser Studie zu einer durchschnittlichen Reduktion der Gestationsdauer um eine Woche. (Entringer et al., 2011)

Einen Einfluss der neuroendokrinen Stressachse auf das Risiko für Frühgeburten wurde häufig angenommen, auch wenn Evidenzen zur Unterstützung dieser Hypothese oft keine direkten Zusammenhänge zwischen pränatalen Glucocorticoidkonzentrationen der Mutter und der Länge der Gestation herstellen konnten. Dieser Umstand könnte der vergeblichen Fahndung nach absoluten Cortisolkonzentrationserhöhungen als Mediator negativer Effekte für den Geburtsausgang geschuldet sein. Weder CRH-, ACTH- und Cortisolkonzentrationen aus maternalem Plasma des zweiten Trimenons (Kramer et al., 2013), noch Plasma-Cortisolkonzentrationen aus vier unabhängigen Messungen im Verlauf der Schwangerschaft (Ruiz et al., 2001) oder Saliva-Cortisolkonzentrationen nach gezielter Stressinduktion (Ghaemmaghami et al., 2014), konnten zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft mit verringerten Gestationslängen in Verbindung gebracht werden.

Die fehlenden Zusammenhänge zwischen Geburtsausgang und erhöhten Cortisolkonzentrationen aus punktuellen Messungen unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit und legen insgesamt eine Dysregulation des zirkadianen Cortisoltagesprofils als Verbindung zwischen pränatalen psychosozialen Stressoren und der Länge der Gestation nahe.

Während die vorliegende Arbeit sowohl pränatale psychosoziale Stressoren als auch verkürzte Gestationslängen mit gleichgerichteten Veränderungen des zirkadianen Cortisoltagesprofils assoziieren konnte, zeigte sich gleichermaßen die psychosoziale Stressbelastung des untersuchten Studienkollektivs, unabhängig der maternalen Glucocorticoidkonzentrationen, mit verkürzten Gestationslängen assoziiert.

Eine mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang von pränatalen Stressoren und Frühgeburtsbestrebungen könnten in stressinduzierten Dysregulationen der fetoplazentaren Einheit zu finden sein. Die dargestellten stressassoziierten Dysregulationen des Cortisoltagesprofils könnten, im Sinne des bekannten positiven Regulationsmechanismus von Cortisol (Kramer et al., 2013;

Marinoni et al., 1998), die plazentare CRH-Produktion stimulieren und konsekutiv, über CRH als Mediator, die Geburt verfrüht einleiten (Sandman et al., 2006). CRH ist nicht nur in neuroendokrine Regelkreise der Stressantwort eingebunden, ihm wird gleichermaßen eine grundlegende Funktion der fetalen Organreife sowie Determinierung des Zeitpunktes der Geburt zugeschrieben. (McLean et al., 1995; Smith, R. & Nicholson, 2007). Letztlich ist Frühgeburtlichkeit ein Symptomkomplex, dem multiple pathologische Prozesse (z.B.: Entzündung, Infektion, Hypertension u.v.m.) zugrunde liegen (Romero et al., 2014). Gleichzeitig scheinen psychosoziale Stressbelastungen sowie Dysregulationen der neuroendokrine Stressachse – insbesondere die Höhe der CRH-Konzentration – zumindest teilweise einen modulierenden Effekt auf den Zeitpunkt der Geburt zu haben.

Hinsichtlich der Affektion der Geburtsparameter (Gewicht, Größe und Kopfumfang) durch Alterationen der mütterlichen Stresshormonkonzentrationen respektive Dysregulationen der maternalen HHNA konnten im untersuchten Studienkollektiv keine Zusammenhänge hergestellt werden. Während die subjektive psychosoziale Stressbelastung der Schwangeren des untersuchten Studienkollektivs einen signifikanten Einfluss auf die anthropometrischen Daten des Kindes bei Geburt zeigte, verfehlten die Studienergebnisse einen Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Stresshormonkonzentrationen und den Geburtsparametern der Nachkommen herzustellen. Unter Berücksichtigung möglicher Störgrößen, erwiesen sich weder die einzelnen Cortisolwerte noch deren Indizes (CAR, decline und AUCg) als signifikante Prädiktoren der Geburtsparameter: Geburtsgewicht, Größe und Kopfumfang bei Geburt.

Entgegen der Mehrheit an Evidenzen respektive den Ergebnissen dieser Arbeit, konnten Bolten und Kollegen eine erhöhte morgendliche Cortisolkonzentrationen, in Form einer erhöhten Aufwachreaktion (CAR), aber keine gesteigerte pränatale Stressbelastung der Mutter mit erniedrigten Geburtsparametern assoziieren. Je nach Untersuchungszeitpunkt in der Schwangerschaft ging sowohl ein verringertes Geburtsgewicht (Midschwangerschaft) als auch eine verringerte Körperlänge bei Geburt (Spätschwangerschaft) mit einer signifikanten Erhöhung der CAR einher (Bolten et al., 2011). Affektionen des Geburtsgewichtes ließen sich gleichermaßen aus Cortisolkonzentrationen morgendlicher Speichelproben des zweiten Trimenons aber nicht aus Speichelproben des dritten Trimenons ableiten (Hompes et al., 2012).

Ähnlich zeigten sich mütterliche Serum-Cortisolspiegel der 20. SSW in einer großen Kohorte von $N = 2.810$ zwar negativ mit den Geburtsgewichten und positiv mit dem Risiko für SGA- („small for gestational age“) Kinder korreliert, diese Korrelationen verloren jedoch ihre Signifikanz nach Berücksichtigung von Störgrößen (Goedhart et al., 2010). In einer anderen Untersuchung konnten maternale Cortisolkonzentrationen der Spätschwangerschaft ($34,3 \pm 1,4$ SSW) mit einer Affektion der Geburtsparameter assoziiert werden. Ein verminderter Cortisol decline zeigte sich in dieser Population mit signifikant verringerten Geburtsgewichten ($r_{(n=55)} = -.29$; $p < .05$) korreliert, wobei keine Kontrolle für psychosoziale Faktoren erfolgte (D'Anna-Hernandez et al., 2012).

Die Mehrheit an Evidenzen fanden, passend zu den Ergebnissen dieser Arbeit, keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Höhe pränataler Stresshormonkonzentrationen und einer Affektion der anthropometrischen Daten der Kinder bei Geburt (Krishnaveni et al., 2014). Die Ergebnisse eines aktuellen Reviews ergaben entsprechend, dass 76 % der statistisch analysierten Studien keine signifikanten Assoziationen zwischen pränatalen mütterlichen Cortisolkonzentrationen und dem Geburtsausgang herstellen konnten. Lediglich 57 der 237 analysierten Studien wiesen in diesem Zusammenhang statistisch signifikante Ergebnisse auf. (Zijlmans et al., 2015)

Obgleich Cortisol eine Schlüsselrolle in der Regulation von Wachstum, Organentwicklung, (Matthews, 2000) und Ausreifung des zentralen Nervensystems (Sandman et al., 2012) spielt, belegen Evidenzen aus Tier- und Humanstudien eine schädliche Wirkung der fetalen Glucocorticoid-Überexposition und unterstützen die Bedeutung der neuroendokrinen Stressachse in der Übertragung pränataler Stressoren (Bolten et al., 2011; Diego et al., 2006; Seckl, 2004).

Verschiedene Manipulationen der mütterlichen Glucocorticoidkonzentrationen zeigten sich in tierexperimentellen Untersuchungen mit erniedrigten Geburtsgewichten der Nachkommen assoziiert (Schneider et al., 1999). Pränataler Stress und seine Auswirkungen auf die Geburtsparameter konnte, neben einer gezielten Stressinduktion der Versuchstiere, teilweise durch exogene Zufuhr synthetischer Glucocorticoide respektive Corticoliberine (ACTH) nachgeahmt (Jobe et al., 2003; Sloboda et al., 2000) und durch maternale Adrenalektomie (chirurgische Entfernung der Nebenniere, Ort der endogenen Steroidsynthese) in seiner Wirkung

abgeschwächt werden (Weinstock, 2005). Die pränatale Verabreichung synthetischer Glucocorticoide, wie sie zur exogenen Lungenreife bei drohender Frühgeburt eingesetzt werden, konnte in Humanstudien, unter Berücksichtigung der Gestationsdauer, ebenfalls mit verringerten Gewichten bei Geburt in Zusammenhang gebracht werden (Bloom et al., 2001; French et al., 1999). Synthetische Glucocorticoide werden, aufgrund ihrer geringen Affinität gegenüber dem Barriere-Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2), kaum durch die Plazenta metabolisiert respektive inaktiviert. Sie passieren daher nahezu ungehindert die Blut-Plazenta-Schranke und erhöhen signifikant die Glucocorticoidexposition des Feten. (Diederich et al., 2004)

Die Umgebung des Feten respektive die Exposition gegenüber schädlichen Noxen werden durch die Filterfunktion der Plazenta reguliert. Im Falle von Glucocorticoiden überführt das plazentare Barriere-Enzym 11 β -HSD2, vor allem im Syncytiotrophoblast exprimiert, 80 - 90 % des Cortisols in die biologisch inaktive Form Cortison (O'Donnell, K. et al., 2009; Sun et al., 1997), so dass lediglich circa 10 - 20 % des im mütterlichen Kreislauf zirkulierenden Cortisols den fetalen Kreislauf erreichen (Benediktsson et al., 1997). Parallel zum progressiven maternalen Cortisolanstieg im Verlauf der Schwangerschaft steigt die 11 β -HSD-Konzentration in der Plazenta an (McTernan et al., 2001) und schützt den Feten vor den bis zu 3-fach höheren mütterlichen Cortisolkonzentrationen (Edwards et al., 1993). Aufgrund des großen Konzentrationsgefälles beider Kompartimente ist der Fetus nicht nur direkt von den maternalen Glucocorticoidkonzentrationen abhängig, bereits kleinste Funktionsveränderungen der 11 β -HSD2 können die fetale Glucocorticoidexposition signifikant beeinflussen und könnten in der Übertragung pränataler Stressoren eine Rolle spielen (Gitau et al., 1998; Gitau et al., 2001)

Die Bedeutung der plazentaren Schutzfunktion für eine regelrechte Entwicklung des Kindes im Mutterleib veranschaulicht ein vollständiger Funktionsverlust der plazentaren 11 β -HSD2. Pharmakologische Blockade oder genetische Ausschaltung (knock-out) dieses Enzyms führte in Tiermodellen zu verringerten Geburtsgewichten der Nachkommen (Cottrell & Seckl, 2009; Seckl, 2004). Beim Menschen verursachte das vollständige Fehlen der plazentaren Schutzbarriere, durch eine selten auftretende Mutation des für das Barriere-Enzym 11 β -HSD2 kodierenden

Genabschnitts, ebenfalls eine massive Affektion des Geburtsgewichtes. Kinder, welche eine homozygote (beide Allele betreffende) Mutation dieses Gens aufwiesen, zeigten gegenüber ihren nicht betroffenen, heterozygoten (nur ein Allel betreffende Mutation) Geschwisterkindern ein um durchschnittlich 1200 g vermindertes Geburtsgewicht (Dave-Sharma et al., 1998).

Verschiedene Untersuchungen an Mensch und Tier konnten darüber hinaus Stressoren identifizieren, welche zu einer verringerten Aktivität und Expression der 11 β -HSD2 beitragen. Konsekutiv erhöhen sie die fetale Glucocorticoidexposition und tragen somit zu dessen Folgen bei. Zu den 11 β -HSD2 schwächenden Faktoren zählen Malnutrition, Infektionen, Entzündungen und Stress (Cottrell & Seckl, 2009; Kossintseva et al., 2006; Seckl, 2004). Plazentaproben pränatal gestresster Versuchstiere wiesen beispielsweise eine signifikant verminderte Genexpression des plazentaren Barriere-Enzyms auf (Jensen Pena et al., 2012; Mairesse et al., 2007). Gleichermaßen konnten sowohl eine hohe Stressbelastung als auch depressive Symptome und vermehrte Ängstlichkeit in Humanstudien mit einer geringeren Genexpression respektive verminderten mRNA-Konzentrationen der 11 β -HSD2 in Relation gesetzt werden. Diese zeigten wiederum Zusammenhänge mit Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung (O'Donnell, K. J. et al., 2012; Ponder et al., 2011; Shams et al., 1998). Für einen mit Angstsymptomen einhergehenden Funktionsverlust der plazentaren Schutzbarriere sprechen zudem Korrelationen zwischen maternalen Cortisolkonzentrationen aus Plasma und fetalen Cortisolkonzentrationen aus Amnion (Fruchtwasser), welche bei Schwangeren mit vermehrten Angstsymptomen gegenüber weniger belasteten Individuen deutlich stärker ausfielen (Glover et al., 2009; Sarkar et al., 2008).

Zur Abbildung der indirekten Funktion des Barriere-Enzyms 11 β -HSD Typ-2 in der vorliegenden Arbeit, wurde die Fingernagel-Ratio aus der Fingernagel-Cortison-Konzentration dividiert durch die Summe von Fingernagel-Cortisol und –Cortison gebildet. Die Fingernagel-Ratio respektive die Umwandlungskapazität der 11 β -HSD Typ-2 verfehlte signifikante Assoziationen mit der psychosozialen Stressbelastung herzustellen. Mögliche zugrundeliegende Faktoren dieser schwachen Relationen werden unter 4.3 erörtert.

Obgleich die Ergebnisse dieser Arbeit zwar die psychosoziale Stressbelastung der Mutter, aber nicht die Höhe der maternalen Glucocorticoide mit dem Ausgang der Geburt (hinsichtlich der anthropometrischen Daten der Kinder) assoziieren konnte,

unterstützen die Erkenntnisse aus Tier- und Humanstudien in ihrer Zusammenschau die Bedeutung von Glucocorticoiden, dem Endprodukt der Stressachse (HHNA), als partiellen Vermittler zwischen pränatalen Stressoren und intrauterinem Wachstum.

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Auswirkungen fetaler Glucocorticoid-Überexposition auf die kindliche Entwicklung im Mutterleib sind bis dato weitestgehend ungeklärt. Verschiedene glucocorticoidinduzierte Mechanismen wie eine Dysregulation des fetalen autonomen Nervensystems oder die Mobilisierung von fetalen Energiespeichern mittels Glycogenolyse kommen in Betracht (Diego et al., 2009; Field et al., 2006). Glucocorticoide scheinen zudem sowohl eine direkte als auch indirekte, über Noradrenalin vermittelte Vasokonstriktion der uterinen Gefäße und konsekutiv eine Minderversorgung respektive ein reduziertes Wachstum des Feten herbeizuführen (Diego et al., 2009; Dugoff et al., 2005; Field et al., 2006; Xiao et al., 2002).

Darüber hinaus mögen alternative Mediatoren wie Zytokine, stressinduzierte Alterationen des maternalen Immunsystems (Bellinger et al., 2008; Merlot et al., 2008) sowie Modulationen der plazentaren Durchblutung durch psychosoziale Stressoren, abseits der Glucocorticoidwirkung, an der maternal-fetalen Stressübertragung beteiligt sein (Roos et al., 2015; Teixeira et al., 1999)

Wie beschrieben, ist davon auszugehen, dass der Fetus in utero, trotz schützender Barrierefunktion der 11 β -HSD Typ-2, direkt von den mütterlichen Glucocorticoidkonzentrationen beeinflusst wird (Benediktsson et al., 1997; Gitau et al., 1998) (Näheres hierzu auch unter 1.3.2.1). Dieser Einfluss maternaler Cortisolkonzentrationen wurde in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die kindlichen Steroidkonzentrationen sowie deren Einfluss auf die kindliche Entwicklung untersucht.

Zur Analyse der kindlichen Stresshormonbelastung in utero wurden die Fingernagelabschnitte der Säuglinge aus den ersten drei Lebensmonaten auf Cortisol, dessen inaktiviertes Metabolit Cortison und Dehydroepiandrosteron (DHEA) hin untersucht. Die Cortisolbestimmung aus Fingernägeln stellt eine innovative, bisher wenig eingesetzte Methode zum Nachweis akkumulierter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum dar.

Die fetale Nagelplatte entwickelt sich ab der 14. SSW und erreicht ab circa der 20. SSW die Fingerkuppe. Endogene Hormone gelangen durch passive Diffusion

aus den Kapillaren in die Nagelmatrix und werden während der Keratinisierung in die Nagelplatte eingeschlossen. (de Berker et al., 2007) Die Konservierung der Steroide in der fetalen Nagelplatte ermöglicht eine Abbildung der intrauterinen Stresshormonbelastung der Nachkommen in der Retrospektive und folglich einen direkten Vergleich mit den mütterlichen Cortisolkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt. Hierbei konnten Analysen der vorliegenden Population moderate aber statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen maternalen Cortisolkonzentrationen aus Saliva-Proben der Spätschwangerschaft und fetalen Cortisolkonzentrationen, akkumuliert in Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, herstellen. Während die fetalen Fingernagel-Cortisolkonzentrationen sowie die Summe aus Fingernagel Cortisol- und Cortisonkonzentration direkt durch die Höhe der maternalen morgendlichen Cortisolkonzentrationen (\uparrow Cortisol I) beeinflusst wurden, zeigten sich die Fingernagel-Cortisonkonzentrationen nicht mit mütterlichen Stresshormonspiegeln assoziiert.

Diese Zusammenhänge könnten dem physiologischen Konzentrationsanstieg der Stresshormone am Morgen geschuldet sein. Aufgrund des Konzentrationsgefälles könnten morgendlichen Cortisolkonzentrationen, gegenüber den physiologisch geringeren abendlichen Konzentrationen, zu einer vermehrten Passage der Stresshormone durch die Blut-Plazenta-Schranke führen und konsekutiv zu einem größeren Anstieg der Cortisolkonzentrationen im fetalen Kompartiment beitragen.

Widersprüchlich hierzu erscheint der geringe Effekt auf die fetalen Stresshormonkonzentrationen durch die zweite mütterliche Cortisolprobe (Cortisol II). Diese wies durchschnittlich höhere Absolutwerte gegenüber der ersten Cortisolprobe auf und würde einen gleichgerichteten Einfluss auf die fetale Glucocorticoidexposition nahe legen.

Der Konzentrationsanstieg auf fetaler Seite könnte wiederum die schützenden Barrierefunktion der 11β -HSD Typ 2 beeinflussen und die fehlende Affektion der fetalen Cortisonkonzentrationen durch maternale morgendliche Stresshormonspiegel mitbedingen. Gleichmaßen scheint die Enzymaktivität respektive –Kapazität der 11β -HSD Typ 2 indirekt von maternalen Stresshormonkonzentrationen abhängig zu sein. Hierfür spricht der negative Einfluss morgendlicher maternaler Cortisolkonzentrationen auf die Fingernagel-Ratio (Fingernagel-Cortison-Konzentration dividiert durch die Summe der Fingernagel-Cortisol und –Cortison-Konzentration), als Maß zur Quantifizierung der Umwandlung

von Cortisol in sein inaktives Metabolit Cortison respektive der 11 β -HSD Typ 2-Enzymaktivität.

Die Relation beider Glucocorticoidkonzentrationen zeigte sich in der vorliegenden Stichprobe nicht durch die psychosoziale Stressbelastung in der Spätschwangerschaft moderiert. Während pränatale psychosoziale Stressoren mit maternalen- und diese wiederum mit fetalen Cortisolkonzentrationen assoziiert werden konnten, verfehlten Analysen zum Einfluss pränataler Stressbelastung auf die Glucocorticoidexposition des Feten in utero statistische Signifikanzen.

Bezogen auf den Geburtsausgang konnte die fetale Glucocorticoid-Exposition mit den anthropometrischen Daten der Nachkommen, insbesondere mit der Größe bei Geburt assoziiert werden. Hohe Cortisol- und Cortisonkonzentrationen, akkumuliert in Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, führten hierbei zu einer signifikanten Reduktion der Größe bei Geburt. Unter Kontrolle möglicher Störgrößen (Gestationsalter, Geschlecht, psychosoziale Stressbelastung und Alter der Mutter, Parität, Größe der Mutter, Größe des Vaters, BMI vor der Schwangerschaft Nikotin- und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft) blieb der Einfluss fetaler Cortisolkonzentrationen auf den Geburtsparameter Größe bestehen.

Hinsichtlich der Steroidanalyse aus Fingernagelabschnitten und ihrer Alterationen durch psychosoziale Stressoren respektive ungünstige intrauterine Einflüsse existieren bisher wenige Vergleichsdaten. Eine Pilotstudie konnte eine signifikante stressassoziierte Erhöhung der DHEA-, aber nicht der Cortisolkonzentrationen in Fingernagelabschnitten von N = 33 Studenten nachweisen (Warnock et al., 2010). Gleichmaßen, aber entgegen der Ergebnisse dieser Arbeit, konnte eine Erhöhung der DHEA-Konzentrationen von Säuglingen, aus in utero angelegten Fingernägeln, mit der Häufigkeit der stressvoll erlebten Ereignisse ihrer Mütter assoziiert werden. Die DHEA-, jedoch nicht die DHEA-S-Konzentrationen (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) zeigten in diesem Zusammenhang signifikante Unterschiede zwischen den Stressgruppen ($p = .018$). Eine Analyse der Cortisol- oder Cortisonkonzentrationen aus den Fingernägeln der Säuglinge sowie mögliche Assoziationen bezogen auf den Geburtsausgang erfolgten in dieser Studie nicht. (Tegethoff et al., 2011)

Nach aktuellem Kenntnisstand untersucht die vorliegende Studie erstmals den Einfluss mütterlicher Glucocorticoidkonzentrationen auf die Glucocorticoidexposition des Feten in utero anhand der akkumulierten Steroidkonzentrationen aus

Fingernägeln sowie deren Einfluss auf die Höhe der Geburtsparameter. Vergleichbare Studien gewannen zur Bestimmung der fetalen Glucocorticoidkonzentrationen Probenmaterial aus Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) oder Nabelschnurblut. Die Steroidanalyse von Fingernagelabschnitten bietet gegenüber Analysen von Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut den Vorteil der nicht-invasiven, einfachen Probengewinnung und zudem die Beurteilung der Stresshormonkonzentrationen in der Retrospektive. Während die Glucocorticoidbestimmung aus Saliva, Plasma oder Amnionflüssigkeit einen kurzen Zeitraum der Stresseinwirkung abbildet, können über die Analyse der Steroidkonzentrationen aus Fingernägeln chronische Stresseinflüsse über eine längere Periode erfasst werden.

Passend zu den Ergebnissen dieser Arbeit, zeigten sich die fetalen Cortisolkonzentrationen sowohl aus Amnionflüssigkeit, mit einer Effektstärke von $r_{(N=262)} = .32$; $p < 0.5$ (Glover et al., 2009) und $r_{(N=158)} = .18$; $p < .05$ (Baibazarova et al., 2013), als auch aus Nabelschnurblut in der Höhe von $r_{(N=43)} = .62$; $p < .05$ (Gitau et al., 1998) signifikant positiv mit den maternalen Plasma-Cortisolkonzentrationen im zweiten Trimenon der Schwangerschaft korreliert. Die zum Teil höheren Effektstärken könnten durch die akute Stressbelastung während der Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) oder dem Geburtsvorgang per se zur Probengewinnung geschuldet sein. Während einige Studien sogar stärkere Assoziationen ($r_{(N=262)} = .59$ und $r_{(N=21)} = .56$) zwischen den maternalen und fetalen Cortisolkonzentrationen bei vermehrt ängstlichen Frauen nachweisen konnten (Glover et al., 2009; Sarkar et al., 2008), zeigten andere, wie auch die vorliegende Studie, keinen moderierenden Effekt der psychosozialen Stressbelastung auf die Relation der Cortisolkonzentrationen beider Kompartimente (Baibazarova et al., 2013).

Bezogen auf den Geburtsausgang konnten Baibazarova und Kollegen, passend zu den Ergebnissen dieser Studie, die Höhe der fetalen Cortisolkonzentrationen aus Amnionflüssigkeit negativ mit der Höhe des Gewichtes bei Geburt korrelieren ($r_{(N=158)} = -.25$; $p < .001$) (Baibazarova et al., 2013). Gleichgerichtete Assoziationen ähnlicher Effektstärke ($r_{(N=84)} = .21$; $p = .04$) konnten zwischen Cortisolkonzentrationen aus venösem Nabelschnurblut und den Geburtsgewichten der Neugeborenen hergestellt werden (Keshavarzi et al., 2014). Entgegen dieser Zusammenhänge fanden Ghaemmaghami und Kollegen keine Assoziationen zwischen fetaler Cortisol- und Cortisonkonzentrationen aus Amnionflüssigkeit und

den anthropometrischen Daten der Nachkommen bei Geburt (Ghaemmaghami et al., 2014). Die Studienlage bezüglich fetaler Glucocorticoidkonzentrationen als Prädiktoren des Geburtsausgangs ist insgesamt rar. Nach bestem Wissen untersuchte diese Arbeit erstmals den Zusammenhang zwischen Geburtsparametern und den aus in utero angelegten Fingernagel-Cortisol- und Cortison-Konzentrationen. Die gefundenen Daten weisen allesamt geringe Effektstärken auf, legen jedoch auch nach Kontrolle für Störgrößen einen Zusammenhang zwischen fetalen Glucocorticoidkonzentrationen und der Höhe der anthropometrischen Daten bei Geburt nahe.

Aufgrund der begrenzten wissenschaftlichen Literatur zu diesem Thema, existieren kaum Informationen über den Zeitrahmen von Hormoneinschluss in die Nagelplatte bis zum Erreichen der Fingerspitze. Eine prospektive Longitudinalstudie, welche den Zusammenhang von Saliva- und Fingernagel-Cortisolkonzentrationen bei $N = 37$ Erwachsenen untersuchte, konnte signifikante positive Korrelationen zwischen Speichel-Cortisolkonzentrationen und den vier ($r = .43$, $p < .05$) respektive fünf ($r = .45$, $p .05$) Monate später gewonnen Fingernagel-Cortisolkonzentrationen herstellen (Izawa et al., 2015). Bei Erwachsenen wird eine durchschnittliche Nagelwachstumsgeschwindigkeit von circa 0,1 Millimeter pro Tag respektive 3 Millimeter pro Monat (Gupta et al., 2005) und ein Zeitraum von drei Monaten von Nagelbildung bis Überschreiten des Nagelbettes angegeben (de Berker et al., 2007). Geht man von einer ähnlichen Wachstumsgeschwindigkeit und einer durchschnittlichen Nagelplattenlänge von circa 6 Millimetern bei Neugeborenen aus, bilden die asservierten Fingernagelabschnitte der ersten drei Lebensmonate den Zeitraum von circa der 32. SSW bis zur dritten Woche postpartum ab. Dieser Zeitraum erfasst den durchschnittlichen Zeitpunkt der mütterlichen Saliva-Probenentnahme in der 36,77 SSW ($SD \pm 1,89$), aber auch etwaige Stressoren rund um die Peripartalzeit. Aufgrund der zeitlichen Diskrepanz zwischen mütterlicher und kindlicher Probe kann die Relation beider Stresshormonkonzentrationen von anderen Stressereignissen überlagert werden und die geringe Effektstärke der Korrelationen mitbedingen. Die Entnahme mehrere Saliva-Proben über diese Periode könnte die zeitliche Diskrepanz vermindern und die Zusammenhänge zwischen Saliva- und Fingernagel-Cortisolkonzentrationen besser abbilden.

Zur exakteren zeitlichen Determinierung sowie zur Beurteilung des Einflusses pränataler Stressoren und maternaler Glucocorticoidspiegel auf die Höhe der Fingernagel-Cortisolkonzentrationen sind weitere Analysen notwendig. Ebenso sollten die Zusammenhänge zwischen fetalen Steroidkonzentrationen aus in utero angelegten Fingernägeln und frühkindlicher Entwicklung respektive Geburtsausgang in weiteren Untersuchungen beleuchtet werden.

Die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit lassen eine direkte Beeinflussung der kindlichen Glucocorticoidspiegel durch die mütterlichen Stresshormonkonzentrationen vermuten. Während die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der zeitlichen Diskrepanz zwischen maternaler und fetaler Probe mit Vorsicht zu interpretieren sind, liefern Evidenzen aktueller Literatur Hinweise für eine direkte Abhängigkeit der Glucocorticoidkonzentrationen beider Kompartimente. Die Bestimmung der fetalen Steroidkonzentrationen aus Fingernägeln ermöglicht eine non-invasive Beurteilung der Glucocorticoidexposition über eine längere Zeitperiode. Im Vergleich mit Saliva-Proben sollten zur Verminderung der zeitlichen Diskrepanz idealerweise multiple Entnahmen über diesen Zeitraum erfolgen.

Gleichermaßen könnte die Erfassung des Stresserlebens zu mehreren Zeitpunkten eine bessere Aussage über den Einfluss psychosozialer Stressoren auf die Höhe der fetalen Steroidkonzentrationen liefern.

4.3 Diskussion der Methodik

Die Vergleichbarkeit von Humanstudien, welche die Effekte pränataler Stressoren auf Geburtsausgang und Glucocorticoidkonzentrationen untersuchen, ist mit einer Reihe methodischer Probleme behaftet. Häufig divergieren die Studien bezüglich Studiendesigns, Stichprobenumfang, Zeitpunkt sowie Erfassung der psychosozialen Stressbelastung und Bestimmung der Stresshormonkonzentrationen. Die POSEIDON-Studie wählte einen naturalistischen Ansatz des Studiendesigns, um die alltäglichen Stressoren der Schwangeren in ihrer unmittelbaren Lebensumgebung zu erfassen. Zur bestmöglichen Abbildung einer der Normalbevölkerung entsprechenden Schwangerenpopulation, führte kaum eine Lebenssituation zum Ausschluss der Probandin aus der Studie (abgesehen von schweren psychiatrischen Erkrankungen sowie Drogen- und Alkoholabhängigkeit während der Schwangerschaft). Die Herangehensweise der Datenanalyse erfolgte in der vorliegenden Arbeit zur Detektion von Mustern, Zusammenhängen und Gesetzmäßigkeiten innerhalb des Datensatzes explorativ. Es ergaben sich multiple Zusammenhänge, die aufgrund ihrer Interaktionen untereinander teilweise multiple Testungen erforderten. Zum Überblick der einzelnen Zusammenhänge siehe [Abbildung 16](#).

Spezifische methodische Probleme hinsichtlich des Einflusses pränataler Stressoren auf Geburtsausgang und deren neuroendokrinen Übertragungsmechanismen lassen sich auf Ebene der psychosozialen Stressoren und auf Ebene der Stresshormonkonzentrationen aufteilen.

Hinsichtlich der psychosozialen Stressbelastung könnte die unterschiedliche Operationalisierung des Konstruktes „Stress“ (negative Lebensereignissen, depressive Symptomatik, ängstliche Persönlichkeitsmerkmale, wahrgenommene Stressbelastung u.v.m.) und die Anzahl der erfassten Stressdimensionen zur Divergenz unterschiedlicher Studienergebnisse beitragen. Die Erfassung des individuellen Stressausmaßes mittels psychometrischer Testinstrumente oder diagnostischer Interviews erfordert, aufgrund seines multidimensionalen Konzeptes (hierzu 1.1.1), nicht nur die Berücksichtigung der Art und die Dauer des Stressors, sondern auch dessen Bewertung vor dem Hintergrund persönlicher Erfahrungen und Ressourcen. Eine zusätzliche Herausforderung für die Abbildung der Stressbelastung in der pränatalen Stressforschung und im vorliegenden

Studienkollektiv stellt der Zustand der Schwangerschaft dar. Aufgrund der physischen und psychischen Anpassungsmechanismen können Instrumente zur Quantifizierung der Stressbelastung, welche innerhalb der Normalbevölkerung validiert wurden, in schwangeren Populationen ungeeignet sein. In der vorliegenden Arbeit wurden aus diesem Grund, sofern vorhanden, schwangerschaftsspezifische respektive an schwangeren Populationen validierte Testinstrumente verwendet. Vier der sechs gewählten psychometrischen Instrumente (EPDS – *Edinburgh Postnatal Depression Scale*, STAI-T – *State-Trait-Angstinventar (Angst als Eigenschaft)*, PSS – *Perceived Stress Scale*, PDQ – *Prenatal Distress Questionnaire*) erwiesen sich nachträglich in einer Meta-Analyse von Nast und Kollegen, als die derzeit am besten geeigneten Inventare zur Erfassung pränataler Stressbelastungen (Nast et al., 2013). Trotz Verwendung validierter Testinstrumente mag die Art der Stresserfassung einen Einfluss auf die Zusammenhänge zwischen psychosozialer Stressbelastung und Stresshormonkonzentrationen haben. Verglichen mit der Stresserfassung aus diagnostischen Interviews (Depression und Angststörung nach den DSM-IV-Kriterien), wiesen Daten aus Selbstbeurteilungsfragebögen (EPDS und „Penn State Worry Questionnaire“) einen geringeren Effekt auf die Höhe der Cortisolkonzentrationen auf (O'Connor, T. G. et al., 2014). Ähnlich konnten Voegtline und Kollegen keine Assoziationen zwischen Eigenangaben der psychosozialen Stressbelastung, erfasst mittels von dieser Studie abweichenden Testinstrumenten, und Veränderungen der Stresshormonkonzentrationen herstellen (Voegtline et al., 2013). Die Überlegenheit diagnostischer Kriterien im Zusammenhang mit der Affektion der Cortisolkonzentrationen mag nicht zuletzt dem höheren Stressmaß, bei Erfüllung einer manifesten Depression oder Angststörung nach klinischen Kriterien, geschuldet sein.

Andere Gründe für eine geringe Affektion der maternalen und fetalen Cortisolkonzentrationen durch pränatale Stressoren, könnten in der Intensität der erfassten Stressoren zu finden sein. Die mittels Selbstbeurteilungsfragebögen erhobenen pränatalen Stressbelastungen des untersuchten Studienkollektivs umfassen insgesamt moderate, alltägliche Anforderungen der Schwangeren und sind als „milde Stressoren“ zu bewerten. Es ist annehmbar, dass diese „milden Stressoren“ nicht ausreichen, um signifikante respektive messbare Konzentrationsänderungen hervorzurufen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass extrem hohe psychosoziale Stressbelastungen zu stressbezogenen,

signifikanten Veränderungen der maternalen und fetalen Cortisolkonzentrationen führen. Eine intensitätsabhängige Dysregulation der HHNA könnte die geringe stressinduzierte Affektion der Cortisolkonzentrationen im vorliegenden Studienkollektiv mitbedingen.

Eine erschwerte Vergleichbarkeit der Studien untereinander wird unter anderen durch den Zeitpunkt (präkonzeptionell, in Früh-, Mid- oder Spätschwangerschaft) und die Häufigkeit der Stresserfassung (ein oder mehrmals in der Schwangerschaft) verursacht (Hompes et al., 2012; Strutz et al., 2014). Über das Zeitfenster größter Sensitivität gegenüber den jeweiligen pränatalen Stressoren herrscht Unklarheit. Beobachtungsstudien haben sich zur Beurteilung sensibler Zeitfenster nicht als geeignet erwiesen, da Stressereignisse häufig nicht auf eine spezifische Zeitperiode beschränkt bleiben und häufig über längere unspezifische Zeitperioden wirken (Entringer et al., 2015). Eine gezielte Stressinduktion zu definierten Konditionen wären notwendig, um Zeitfenster größter Sensitivität der unterschiedlichen pränatalen Stressqualitäten identifizieren zu können.

Bezüglich der Stresshormonkonzentrationen erschweren unterschiedliche Verfahren der Materialgewinnung (z.B. Plasma, Saliva oder Urin) und Analyseverfahren sowie Anzahl und Zeitraum der Probengewinnung zusätzlich die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und begünstigen Abweichungen dieser voneinander.

Die Anzahl an Probenentnahmen von Blutplasma ist aufgrund ihrer Invasivität beschränkt und bildet nur einen kleinen Ausschnitt der Cortisolkonzentration im Tagesverlauf ab, häufig ohne zeitliche Determinierung (Erickson et al., 2001; Ruiz et al., 2001). Die Bestimmung von Cortisol aus Saliva ermöglicht hingegen eine mehrfache, selbstständige Probenentnahme über mehrere Tage und so die Erstellung eines Cortisoltagesprofils. Cortisol gelangt durch passiven Transport in den Speichel und spiegelt im Wesentlichen den ungebundenen Anteil der Blutplasma-Cortisolkonzentration wider (Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Lediglich die Metabolisierung von Cortisol durch das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Typ-2 (11 β -HSD2), in seine biologisch inaktive Form Cortison, lässt die Cortisolwerte im Speichel geringfügig niedriger ausfallen (Kirschbaum & Hellhammer, 1989; Levine et al., 2007). Diese Korrelationen zwischen Blutplasma- und Speichelcortisolwerten konnte bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Neugeborenen nachgewiesen werden (Gunnar et al., 1989; Negrao et

al., 2004; Woodside et al., 1991). Der Vorteil der Speichel-Cortisolgewinnung gegenüber anderen Analyseverfahren liegt nicht nur in der non-invasiven Materialgewinnung, sondern auch in der besseren Abbildung zirkadianer Konzentrationsschwankungen sowie Detektion veränderter Sekretionsrhythmen.

Die basale Aktivität der HHNA scheint intraindividuellen Unterschieden zu unterliegen und nicht bei allen Individuen (bis zu 10 %) den erwarteten zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion im Tagesprofil abzubilden (Stone et al., 2001). Um diesen intraindividuellen Rhythmusschwankungen Rechnung zu tragen und eine verlässliche Nachbildung des Cortisoltagesprofils zu gewährleisten, empfehlen Hellhammer und Kollegen eine Probenentnahme an mindestens zwei konsekutiven Werktagen (Hellhammer et al., 2007).

Zur korrekten Erfassung des zirkadianen Cortisoltagesprofil sowie zur Beurteilung der Variabilität von Cortisolsekretion respektive Cortisolkonzentrationen sind exakte Angaben zum Zeitpunkt der Probenentnahme essentiell. (Kudielka et al., 2003) Ein Hauptproblem der eigenständigen Saliva-Probengewinnung durch den Probanden, liegt in der möglichen non-compliance und eventuellen Abweichungen vom Entnahmeprotokoll. Darüber hinaus zeigt sich die Cortisolsekretion durch diverse Lebensstilfaktoren wie Schlaf, Bewegung, Nikotin- und Alkoholkonsum aber auch durch Alter und Geschlecht beeinflusst (Backhaus et al., 2004; Badrick et al., 2008; Kirschbaum & Hellhammer, 1994). Der Zeitpunkt morgendlichen Erwachens sowie nächtlicher Wachphasen, welche häufig im schwangeren Zustand vorkommen, konnten beispielsweise mit veränderten Saliva-Cortisolkonzentrationen in Verbindung gebracht werden (Backhaus et al., 2004; Federenko et al., 2004). Sowohl Alkohol- als auch Nikotinkonsum beeinflussen nachweislich die Höhe der Cortisolkonzentrationen, obgleich die Mehrheit an Schwangeren auf diese Noxen während der Gestation verzichtet (Badrick et al., 2008; Rohleder & Kirschbaum, 2006). Zur Minimierung dieser Störfaktoren und zur Vermeidung von Kontaminierungen der Speichelproben durch Nahrungsmittelrückstände oder Blutungen aus Mikrotraumen der Schleimhaut (Kivlighan et al., 2004), sollte im vorliegenden Studienkollektiv 30 Minuten vor Probenentnahme auf Essen und Trinken verzichtet sowie Zähneputzen, Rauchen und sportliche Betätigung unterlassen werden. Eine Kontrolle aller möglichen Einflussfaktoren der Cortisolkonzentrationen gestaltet sich in Humanstudien insgesamt schwierig.

Ein weiteres Problem in der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen stellen die teilweise unterschiedlichen Berechnungen der Cortisol Indizes oder die fehlende Angabe des verwendeten Verfahrens dar. Für den Cortisol decline, der Differenz aus morgendlicher und abendlicher Cortisolkonzentration, kann beispielsweise sowohl der erste Messwert nach dem Erwachen als auch der zweite Messwert 30 Minuten danach (zur Abbildung des Peaks) als Minuend verwendet werden. Gleichmaßen erfolgt die Angabe der „Cortisol awakening response“ (CAR) entweder als Steigung der Geraden oder als Fläche unter der Kurve. Die Rohmesswerte finden häufig keine Veröffentlichung, so dass eine eigene Berechnung der Cortisolindizes unmöglich ist und die Vergleichbarkeit einzelner Studienergebnisse stark eingeschränkt wird.

Aufgrund der begrenzten Studienlage bezüglich der Steroidbestimmung aus in utero angelegten Fingernägeln der Neugeborenen existieren keine Referenzwerte bezüglich des Einflusses maternaler Cortisolkonzentrationen oder maternaler psychosozialer Stressbelastung auf die Höhe der fetalen Steroidkonzentrationen in den Fingernägeln. Die Wachstumsgeschwindigkeit der fetalen Nagelplatte sowie der abgebildeten Zeitraum der Nagelabschnitte können hinsichtlich fehlender Vergleichsstudien nur angenommen werden.

Während die asservierten Fingernagelabschnitte der ersten drei Lebensmonate den Zeitraum von circa der 32. SSW bis zur dritten Woche postpartum in der Retrospektive abbilden und somit etwaige Stressoren rund um die Peripartalzeit erfassen, können die maternalen Saliva-Cortisolproben, aufgrund der eintägigen Messung, lediglich einen definierten Zeitpunkt der Spätschwangerschaft ($36,77 \pm 1,89$ SSW) abzeichnen. Angesichts der zeitlichen Diskrepanz zwischen mütterlicher und kindlicher Probe kann die Relation beider Stresshormonkonzentrationen von anderen Stressereignissen überlagert werden und die geringe Effektstärke der vorliegenden Studienergebnisse mitbedingen. Die Entnahme mehrerer Saliva-Proben, über die von den Fingernägeln abgebildeten Periode, könnte die zeitliche Diskrepanz vermindern und die Zusammenhänge zwischen Saliva- und Fingernagel-Cortisolkonzentrationen konkreter abbilden.

Zur exakteren zeitlichen Determinierung sowie zur Beurteilung des Einflusses pränataler Stressoren und maternaler Glucocorticoidspiegel auf die Höhe der Fingernagel-Cortisolkonzentrationen sind weitere Analysen sowie Validierungen der Wachstumsgeschwindigkeit der fetalen Nagelplatte notwendig. Ebenso sollten die

Zusammenhänge zwischen fetalen Steroidkonzentrationen aus in utero angelegten Fingernägeln und frühkindlicher Entwicklung respektive Geburtsausgang in weiteren Untersuchungen beleuchtet werden.

Hinsichtlich der Auswirkungen psychosozialer Stressoren auf die Länge der Gestation ergeben sich weitere methodische Probleme. Die Dauer der Gestation kann nur unter Berücksichtigung des Geburtsmodus (spontan vs. Sectio) betrachtet werden, da die Durchführung im Voraus geplanter, elektiver Kaiserschnitte (Sectio) in der Regel ein bis zwei Wochen vor dem errechneten Entbindungstermin erfolgt. Im Falle von Notkaiserschnitten führen akute Komplikationen ungeplant zu einer operativen Entbindung, welche sich nicht schwerwiegend auf die zeitliche Determinierung der Geburt auswirkt. Im vorliegenden Studienkollektiv wurden elektive/ primäre Sectiones durchschnittlich 10 Tage und Not-/ sekundäre Sectiones im Mittel 4 Tage vor dem errechneten Geburtstermin durchgeführt. Spontan entbundene Kinder kamen im Durchschnitt einen Tag vor dem errechneten Geburtstermin zur Welt. Folglich muss die Variable „Geburtsmodus“ als Störfaktor auf das Gestationsalter angesehen und innerhalb der statistischen Analysen berücksichtigt werden.

Die Rate an elektiven Kaiserschnitten war in der Gruppe hoher psychosozialer Stressbelastung (75. Perzentile) gegenüber weniger belasteten Individuen der niedrigen Stressachse (25. Perzentile) um 14,5 % erhöht ($p = .009$). Ähnliche Relationen ergaben sich im Extremgruppenvergleich mit einer erhöhten Rate an elektiven Sectiones um 15,8 % in der Gruppe extrem hoher Stressbelastung ($p = .002$). Die gefundenen signifikanten Unterschiede ($p = .043$) im Extremgruppenvergleich bezüglich des Gestationsalters relativierten sich unter Berücksichtigung der Kovariate „Geburtsmodus“ ($p = .095$). Es ist davon auszugehen, dass die verringerte Gestationslänge im Falle der Gruppe hoher psychosozialer Stressbelastung den höheren Fallzahlen an Sectiones in dieser Gruppe geschuldet war. Insgesamt scheint sich die Stressbelastung der Spätschwangerschaft im vorliegenden Studienkollektiv nicht schwerwiegend auf die Dauer der Gestation auszuwirken. Andere Studien, welche den Einfluss pränataler Stressoren auf die Länge der Gestation hin untersuchten (siehe Kramer et al., 2009; Wainstock et al., 2014 und Andersson et al., 2004), kontrollierten häufig nicht für

diese Störgröße. Vor diesem Hintergrund sollten die unter 4.2 dargelegten Zusammenhänge bezüglich der Gestationslänge mit Vorsicht interpretiert werden.

4.4 Grenzen der Studie

Vor diesem Hintergrund mag die Intensität der pränatalen Stressbelastung des untersuchten Studienkollektivs, welche insgesamt moderate, alltägliche Anforderung der Schwangeren umfasste, nicht ausreichen um signifikante Dysregulationen der maternalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) respektive signifikante Konzentrationsänderungen maternaler und fetaler Glucocorticoide hervorzurufen.

Weiterhin könnte die punktuelle Erfassung psychosozialer Stressoren zu nur einem Zeitpunkt in der Spätschwangerschaft die maternale Stressbelastung nur unzureichend abbilden. Die Stimmungs- respektive Befindlichkeitsmessung über einen längeren Zeitraum im Verlauf der Schwangerschaft könnte die Verlässlichkeit der Angaben erhöhen und Zusammenhänge mit der neuroendokrinen Stressachse klarer herausstellen.

Die Erfassung der Stressbelastung mittels Selbstbeurteilungsfragebögen erfolgte vornehmlich in der Retrospektive (Stressbelastung der letzten Woche, des letzten Monats etc.) und kann ferner Erinnerungsverzerrungen und negativen Retrospektionseffekten unterliegen. Zur Minimierung oder Vermeidung dieser Verzerrungen sowie zur Stresserhebung über multiple Zeitpunkte kann eine direkte Messung in der „natürlichen“ Umgebung im Sinnes des EMA-Konzeptes („ecological momentary assesment“) hilfreich sein. EMA bietet die Möglichkeit, beispielsweise mittels technischer Geräte, eine randomisierte Abfrage des Befindens mit zeitnaher Beantwortung innerhalb eines definierten Zeitfensters. Die Erfassung des Gemütszustandes erfolgt in unmittelbarer Umgebung des Probanden, mehrfach am Tag, zu unerwarteten Zeitpunkten. Diese Form der Stresserfassung zeigte sich gegenüber Einmalmessungen in Bezug auf stressassoziierte Alterationen maternaler Cortisolkonzentrationen in der Schwangerschaft überlegen (Entringer et al., 2011).

Bezüglich der Cortisolbestimmung aus Saliva ergeben sich weitere limitierende Faktoren dieser Studie. Die Berechnungen der Cortisol Indizes (CAR – „Cortisol awakening response“, Cortisol decline und AUCg – „Area under the curve with respect to the ground“) basieren in der vorliegenden Studie lediglich auf drei erfolgten Cortisolmessungen an einem Tag und mag folglich nur eine grobe rechnerische Annäherung des dynamischen Cortisoltagesprofils darstellen. Multiple Messungen und Probenentnahmen an mehreren Tagen könnten verlässlichere

Werte zur Beschreibung des Tagesprofils, der Aufwachreaktion, des Konzentrationsabfalls und der Gesamtcortisolsekretion über den Tag liefern und intraindividuellen Rhythmuschwankungen des Cortisoltagesprofils Rechnung tragen (Hellhammer et al., 2007)

Weiterhin mag die eigenständige Saliva-Probengewinnung durch den Probanden aufgrund möglicher „non-compliance“ respektive mangelnder Adhärenz Abweichungen vom Entnahmeprotokoll aufweisen. Zur korrekten Erfassung des zirkadianen Cortisoltagesprofil sowie zur Beurteilung der Variabilität von Cortisolsekretion respektive Cortisolkonzentrationen sind jedoch exakte Angaben zum Zeitpunkt der Probenentnahme essentiell. (Kudielka et al., 2003) Elektronische Beobachtungssysteme wie das „Medical Event Monitoring System“ (MEMS®) registrieren elektronisch die Öffnung und Schließung des Probenröhrchens und können eine exakte Erfassung des Entnahmezeitpunktes gewährleisten und potentielle Diskrepanzen zwischen Dokumentation und tatsächlicher Probenabgabe eliminieren.

Ein weiterer einschränkender Punkt dieser Arbeit mag in der zeitlichen Erfassung der fetalen Steroidkonzentrationen aus in utero angelegten Fingernagelabschnitten liegen. Aufgrund fehlender Referenzwerte bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit der fetalen Nagelplatte, lässt die Angabe über den von Fingernagelabschnitten repräsentierten Zeitraum in der Retrospektive keine exakte zeitliche Determinierung zu und könnte erheblichen Abweichungen unterliegen. Der hergeleitete Zeitraum von etwa der 32. SSW bis zur dritten Woche postpartum, aus den kindlichen Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, könnte durch Stressereignisse außerhalb der Pränatalperiode überlagert sein und die geringe Relation bezüglich des Geburtsausgangs (Geburtsparameter und Gestationslänge) mitbedingen.

Als limitierender Faktor muss ferner die beschränkte Vergleichbarkeit zwischen maternalen Saliva-Cortisolkonzentrationen und fetalen Stresshormonkonzentrationen aus Fingernagelabschnitten angeführt werden. Während die asservierten Fingernagelabschnitte der Nachkommen kumulative Steroidkonzentration über einen längeren Zeitraum in der Retrospektive abbilden und somit etwaige Stressoren rund um die Peripartalzeit erfassen, können die maternalen Saliva-Cortisolproben, aufgrund der eintägigen Messung, lediglich einen definierten Zeitpunkt der

Spätschwangerschaft ($36,77 \pm 1,89$ SSW) abzeichnen. Angesichts dieser zeitlichen Diskrepanz zwischen mütterlicher und kindlicher Probe mag die Relation beider Stresshormonkonzentrationen eingeschränkt sein und zu geringen Effektstärken der Studienergebnisse beitragen. Die Entnahme mehrere Saliva-Proben, über die von den Fingernägeln abgebildete Periode, könnte die zeitliche Diskrepanz vermindern, die Vergleichbarkeit verbessern und die Zusammenhänge zwischen maternalen Saliva- und fetalen Fingernagel-Cortisolkonzentrationen konkreter abbilden.

4.5 Klinische Relevanz der Studie

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Hypothese, dass negative Umwelteinflüsse respektive pränatale Stressoren, den Feten im Mutterleib direkt in seiner Entwicklung beeinflussen können. Bereits als milde einzustufende, psychosoziale Stressoren wie Alltagsbelastungen oder schwangerschaftsspezifische Ängste gingen in diesem Zusammenhang mit signifikant verringerten Geburtsparametern: Gewicht, Größe und Kopfumfang der Nachkommen einher.

Ein niedriges Gewicht bei Geburt stellt nach wie vor weltweit einen der größten Risikomarker der Perinatalmedizin dar und ist negativ mit Mortalität und neonatalen Komplikationen korreliert (Wardlaw et al., 2004). Im Sinne Barkers Konzepts der „fetalen Programmierung“ – die funktionelle Adaptation des fetalen Organismus auf ungünstige intrauterinen Einflüsse (Malnutrition, Stress), welche langfristig eine Prädisposition für spätere Erkrankungen bewirken können (Barker et al., 1993; Barker et al., 1989).– haben sich erniedrigte anthropometrische Daten bei Geburt zudem als Indikatoren der kindlichen Gesundheit und Entwicklung erwiesen (Schlotz & Phillips, 2009). Erniedrigte Geburtsparameter konnten, sogar innerhalb normaler Gewichtsspannen, als Risikofaktoren für eine Vielzahl somatischer und psychiatrischer Erkrankungen sowie neurokognitiver Entwicklungsstörungen im späteren Leben identifiziert werden (Harris & Seckl, 2011). Sowohl Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauferkrankungen, Adipositas und Depression (Betts et al., 2012; Entringer, 2013; Lund et al., 2012; Martinez-Aguayo et al., 2012) als auch eine erhöhte Stressanfälligkeit, neurokognitive Defizite sowie psychiatrische Auffälligkeiten in Kindheit und frühem Erwachsenenalter wurden mit verringerten Geburtsparametern assoziiert (Breslau et al., 1996; Freedman et al., 2013; Goldman-Mellor et al., 2012; Nielsen et al., 2013; Puga et al., 2012).

Neben der negativen Affektion der Geburtsparameter implizieren psychosoziale Stressbelastungen der Schwangeren weitere Risiken für betroffene Nachkommen. Eine Vielzahl unabhängiger prospektiver Studien konnten in diesem Zusammenhang pränatale Stressoren mit diversen Verhaltensauffälligkeiten (u.a. emotionalen Problemen, Aggression, kognitive Defizite, externalisierende Störungsbilder) im Verlauf der Kindheit in Verbindung bringen (Martini et al., 2010; Rice et al., 2007; Van den Bergh & Marcoen, 2004; Van den Bergh et al., 2008). Ähnliche Störungsbilder der Nachkommen zeigten sich gleichzeitig durch postpartale

Depressionen bedingt (Raposa et al., 2013), welche wiederum durch pränatale depressive Episoden, eine erhöhte Stresswahrnehmung aber auch durch geringe finanzielle Mittel und mangelnde soziale Unterstützung während der Schwangerschaft begünstigt werden (O'Hara & McCabe, 2013). Kinder depressiver Mütter stellen insgesamt eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen von der frühen Kindheit bis in das Erwachsenenalter hinein dar. Während Kinder depressiver Mütter im Vorschulalter vermehrt Verhaltensstörungen, Ängste und Sprachprobleme aufwiesen (Brennan et al., 2000), sind sie in der Adoleszenz von einem 3-fach erhöhten Risiko für Angststörungen und Depressionen sowie einem 2-fach erhöhten Risiko für eine Substanzabhängigkeit betroffen (Weissman et al., 2006).

Insgesamt existieren viele Evidenzen die unterschiedlichste Formen der pränatalen Stressbelastung mit Affektionen des Geburtsausgangs und der kindlichen Entwicklung in Verbindung bringen konnten. Inwiefern die dargestellten Zusammenhänge auf Kausalität beruhen oder durch Faktoren wie genetische Vorbelastung, postpartale Erziehungs- und Umwelteinflüssen mitbedingt sind, bleibt bisher unklar. Wichtige Erkenntnis dieser Evidenzen ist, dass der überwiegende Teil betroffener Kinder dennoch unbeeinflusst belieben und nicht jede pränatale Stressbelastung der Mutter vermieden werden kann. Vielmehr können Schuldgefühle durch nicht vermeidbares Stresserleben ausgelöst werden, welche wiederum zur Exazerbation der Stressbelastung beitragen können. Ungeachtet der Kausalität, ergibt sich dennoch eine unmittelbare klinische Relevanz für die Früherkennung vermeidbarer pränataler psychosozialer Stressoren zur Prävention ihrer Auswirkungen auf Geburtsausgang und kindliche Gesundheit im späteren Leben. Unterschiedliche präventive Ansätze konnten bisher eine positive Wirkung auf das Wohlbefinden der Schwangeren sowie eine Reduktion ungünstiger Geburtsausgänge hervorrufen. Sowohl regelmäßige Massagen, Yoga und Entspannungstechniken als auch Elterntraining für Paare bewirkten bei hochgestressten Schwangeren im Verlauf eine Verringerung maternaler psychosozialer Stressbelastungen, verlängerte Gestationszeiten, erhöhte Geburtsparameter sowie eine Risikoreduktion perinataler Komplikationen und verkürzte Hospitalisierung (Feinberg et al., 2015; Field et al., 2009; Field et al., 2012; Fink et al., 2012).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der maternal-fetalen Stressübertragung fangen gerade erst an verstanden zu werden und könnten weitere Ausgangspunkte

für präventive und kompensatorische Ansätze entgegen ungünstiger intrauteriner Einflüsse aufzeigen. Obgleich die Ergebnisse dieser Arbeit nur schwache Zusammenhänge zwischen pränataler Stressbelastung, der Höhe maternalen und fetalen Stresshormonkonzentrationen sowie dem Ausgang der Geburt herstellen konnten, unterstützen Ansammlungen von Evidenzen der letzten Jahre die Hypothese, dass eine Glucocorticoid-Überexposition des Feten im Mutterleib für kürzere Gestationszeiten, geringere Geburtsgewichte und deren assoziierte Erkrankungen prädispositioniert (Reynolds, 2013). Die frühzeitige Identifizierung von Nachkommen mit besonders hohem Risiko für pränatal programmierte Erkrankungen könnte neue Dimensionen präventiver Ansätze liefern. Eine standardisierte maternale Glucocorticoidbestimmung scheint nicht zuletzt wegen der inkonsistenten Ergebnisse und dem geringen Verständnis der Übertragungsmechanismen noch nicht sinnstiftend. Darüber hinaus mögen die Glucocorticoidkonzentrationen aufgrund ihrer intraindividuellen und tageszeitabhängigen Schwankungen schlecht praktikabel und als Biomarker ungeeignet sein. Die Steroidbestimmung aus in utero angelegten Fingernägeln der Nachkommen in der Retrospektive, könnte hingegen eine innovative, non-invasive Analysemethode zur Erfassung einer stattgehabten fetalen Glucocorticoid-Überexposition dienen. Zur Etablierung dieser Messmethode und zur besseren Beurteilung des Einflusses pränataler Stressoren respektive maternalen Glucocorticoidspiegel auf die Höhe der Fingernagel-Steroidkonzentrationen wie auch deren Zusammenhänge mit Geburtsausgang und frühkindlicher Entwicklung sind ergänzende detaillierte Untersuchungen notwendig.

Als weiteren Biomarker für pränatale programmierte Adaptionen des Organismus könnte die Untersuchung epigenetischer Modifikation der Erbsubstanz aus Plazenta oder Nabelschnurblut dienen. Epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung oder Histon-Acetylierung regulieren die Expression von Genen ohne die DNA in ihrer Grundstruktur zu verändern. Epigenetische Modifikationen können durch Umwelteinflüsse induziert werden, etablieren sich während der Entwicklung und können zu generationsübergreifenden Veränderungen des Stoffwechsels, des Verhaltens und der HHNA-Funktion führen (Ozanne & Constancia, 2007). Aktuelle Evidenzen konnten in diesem Zusammenhang verschiedene Methylierungsmuster von Genen, welche an der maternal-fetalen Stressübertragung beteiligt sind (Glucocorticoid-Rezeptor und 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ2) sowohl mit maternaler Stressbelastung als auch fetaler Gewichtszunahme in Verbindung

bringen (Filiberto et al., 2011; Green et al., 2015; Hompes et al., 2013; Marsit et al., 2012; Mulligan et al., 2012).

Zur epigenetischen Analyse der untersuchten POSEIDON-Kohorte wurden, neben Nabelschnurproben gleichermaßen Plazentaprobe der maternalen und fetalen Seite asserviert, welche im Verlauf auf eben diese epigenetischen Modifikationen der DNA und deren Zusammenhänge mit pränatalen Stressoren und Geburtsausgang untersucht werden sollen. Des Weiteren sind nachfolgende Untersuchungen zur Beurteilung langanhaltender Konsequenzen der pränatalen psychosozialen Stressbelastung für die kindliche Entwicklung sowie für die somatische und seelische Gesundheit der POSEIDON-Kinder im Verlauf geplant.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Epidemiologische, klinische und experimentelle Daten legen nahe, dass der Ursprung somatischer und psychiatrischer Erkrankungen teilweise im Mutterleib zu finden ist. Ungünstige intrauterine Einflüsse, wie Stressbelastung, Mangelernährung und Exposition gegenüber Noxen stellen pränatale Stressfaktoren für das ungeborene Kind dar und können nach Barkers Hypothese der „fetalen Programmierung“ langandauernde Effekte auf Organogenese, Geburtsausgang und Stoffwechsellage haben. Hypothetische Grundlage Barkers Konzepts und der sich nachfolgend etablierten pränatalen Stressforschung, stellen physiologische Anpassungsmechanismen des fetalen Organismus auf ungünstige intrauterine Einflüsse dar, welche postnatal unter veränderten Lebensumständen maladaptiv respektive prädisponieren für spätere Erkrankungen wirken können. Die pränatale Stressforschung konnte in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl unterschiedlichster Stressoren identifizieren und ihren Einfluss auf die kindliche Entwicklung belegen. Evidenzen lassen vermuten, dass nicht nur Stressoren mit hohem Stresspotential wie Hunger, Katastrophen, Trauer oder manifeste psychiatrische Erkrankungen die Entwicklung des Kindes im Mutterleib beeinflussen, sondern die Bandbreite pränataler Belastungen bis hin zu milden Stressoren wie Alltagsschwierigkeiten, subklinischen psychiatrischen Symptomen oder schwangerschaftsspezifischen Ängsten und Sorgen variieren kann.

Die vorliegende Arbeit untersuchte, innerhalb der prospektiven Längsschnitt-Studie **POSEIDON** (**P**re-, **P**eri- and **P**Ostnatal **S**tress: **E**pigenetic **I**mpact on **D**epressi**ON**) unter der Leitung von apl. Prof. Dr. M. Deuschle und Prof. Dr. M. Rietschel am Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim, die negativen Auswirkungen maternaler psychosozialer Stressbelastungen während der Spätschwangerschaft hinsichtlich der Geburtsparameter Gewicht, Größe- und Kopfumfang als Marker einer ungünstigen intrauterinen Umgebung. Die psychosoziale Stressbelastung des untersuchten Studienkollektivs von N = 405 Probandinnen im letzten Trimenon der Schwangerschaft ($36,77 \pm 1,89$; 28. Bis 40. SSW p.m.), welche insgesamt milde Stressbelastungen wie schwangerschaftsspezifische Ängste, depressive Symptome, negative Lebensereignisse oder erhöhte wahrgenommene Stressbelastung während der Spätschwangerschaft abbildet, wurde mittels geeigneter testpsychologischer

Selbstbeurteilungsfragebögen erhoben. Die Beurteilung des ungünstigen intrauterinen Einflusses dieser Stressoren auf die kindliche Entwicklung im Mutterleib erfolgte anhand der anthropometrischen Daten der N = 405 Nachkommen bei Geburt.

Als potentiellen Mediator der Stressbelastung zwischen Mutter und Kind lag der Fokus der Untersuchung auf neuroendokrinen Übertragungsmechanismen. Cortisol, ein endogenes Stresshormon, wurde aus Speichelproben der Mütter und aus in utero angelegten Fingernagel-Abschnitten der Neugeborenen bestimmt. Die Cortisolbestimmung aus Fingernägeln stellt eine innovative, bisher wenig eingesetzte Methode zum Nachweis akkumulierter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum dar. Sie ermöglicht eine Abbildung der intrauterinen Stresshormonbelastung der Nachkommen in der Retrospektive und folglich einen direkten Vergleich mit den mütterlichen Cortisolkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt. Neben der Interaktion beider Steroidkonzentrationen untereinander wurde der Einfluss der psychosozialen Stressbelastung auf die Höhe der mütterlichen und kindlichen Stresshormonspiegel sowie deren Zusammenhänge mit dem Ausgang der Geburt analysiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Hypothese, dass negative Umwelteinflüsse respektive pränatale Stressoren, den Feten im Mutterleib direkt in seiner Entwicklung beeinflussen können. Mütter mit erhöhter psychosozialer Stressbelastung brachten gegenüber weniger belasteten Individuen signifikant kleinere und leichtere ($p = .003$) Kinder mit verringerten Kopfumfängen ($p = .001$) zur Welt. Bereits ein hohes Maß an milde einzustufenden, psychosozialen Stressoren ging in diesem Zusammenhang mit einer durchschnittlichen Reduktion des Geburtsgewichtes um 217 g (-6,7 %), der Größe um 1,2 cm (-2,3 %) und des Kopfumfanges um 0,8 cm (-2,3 %) einher. Nach Kontrolle von Störfaktoren: Gestationsalter, Geschlecht des Kindes, Parität, Größe der Mutter und des Vaters, Alter, BMI vor Schwangerschaft sowie Alkohol- und Nikotinkonsum in der Spätschwangerschaft, blieb der signifikante Einfluss der psychosozialen Stressbelastung auf alle Geburtsparameter bestehen. Obgleich ein geringer sozialer Status hoch mit der psychosozialen Stressbelastung der Mutter korrelierte und gleichermaßen einen negativen Einfluss auf den Ausgang der Geburt aufwies, zeigten sich psychosoziale Stressoren gegenüber sozioökonomischen Risikomarkern überlegen und scheinen den ungünstigen Effekt dieser zu vermitteln.

Hinsichtlich des Einflusses der psychosozialen Stressbelastung auf die Länge der Gestation zeigte sich, nach Berücksichtigung des Geburtsmodus (spontan vs. Sectio) als Störfaktor dieses Zusammenhangs, keine schwerwiegende Affektion der Gestationsdauer durch pränatale psychosoziale Stressoren.

Analysen der maternalen Cortisolkonzentrationen aus Saliva-Proben der Spätschwangerschaft (T1: Drittes Trimenon, $36,77 \pm 1,89$ SSW p.m.) konnten den zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion sowie die physiologische Erhöhung der Cortisolkonzentrationen um das 1,9-fache respektive um durchschnittlich 37,2 % gegenüber dem nicht-schwangeren Zustand (T3: Sechs Monate postpartum) abbilden.

Die Hypothese einer stressinduzierten Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) unterstützend, konnten Ergebnisse dieser Arbeit eine moderate aber signifikante Beeinflussung der mütterlichen Cortisolkonzentrationen in Form eines verminderten Cortisolabfalls über den Tag (Cortisol decline; $F = 5.30$; $p = .023$) durch psychosoziale Stressoren nachweisen. Gleichmaßen konnten tendenzielle Effekte einer hohen psychosozialen Stressbelastung auf die Dynamik des Cortisoltagesprofils im Sinne einer Abflachung des Tagesprofils mit verringerten morgendlichen (\downarrow Cortisol I/II), erhöhten abendlichen Cortisolkonzentrationen (\uparrow Cortisol III) und konsekutiv verringerten Gesamtcortisolspiegeln (\downarrow AUCg), gemessen mittels AUCg („Area under the curve with respect to the ground“) gefunden werden.

Gleichgerichtete Alterationen des zirkadianen Cortisoltagesprofils, mit verringerten morgendlichen Cortisolkonzentrationen (\downarrow Cortisol I; $p = .043$), einem verminderten Konzentrationsabfall über den Tag gesehen (\downarrow Cortisol decline; $p = .002$) und konsekutiv erhöhten Cortisolkonzentrationen am Abend (\uparrow Cortisol III; $p = .020$), konnten mit einer verkürzten Gestationsdauer und folglich Frühgeburtsbestrebungen assoziiert werden. Diese Zusammenhänge blieben auch nach Kontrolle für etwaige Störgrößen (Faktor Stressachse, Alter der Mutter, Parität, Geburtsmodus, BMI vor der Schwangerschaft, Nikotin- und Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft) insbesondere nach Kontrolle des Geburtsmodus in ihrer Signifikanz bestehen.

Während in der vorliegenden Arbeit Hinweise für eine stressassoziierte Dysregulation der maternalen HHNA-Aktivität mit konsekutiver Affektion der Gestationslänge

generiert werden konnten, zeigten sich die anthropometrischen Daten (Gewicht, Größe und Kopfumfang bei Geburt) zwar von der pränatalen psychosozialen Stressbelastung der Mutter, jedoch nicht von der Höhe maternalen Stresshormonkonzentrationen beeinflusst.

Des Weiteren stützen Ergebnisse dieser Arbeit die Annahme, dass die fetale Glucocorticoidexposition in utero, trotz schützender Barrierefunktion der 11 β -HSD Typ-2, direkt von den mütterlichen Stresshormonkonzentrationen beeinflusst wird. Erhöhte maternale Cortisolkonzentrationen gingen in diesem Zusammenhang mit signifikant erhöhten fetalen-Cortisolkonzentrationen, akkumuliert in Fingernagelabschnitten der ersten drei Lebensmonate, einher. Gleichmaßen scheint die Enzymaktivität respektive –Kapazität der 11 β -HSD Typ 2 indirekt von maternalen Stresshormonkonzentrationen abhängig zu sein.

Die Relation beider Glucocorticoidkonzentrationen zeigte sich in der vorliegenden Stichprobe nicht durch die psychosoziale Stressbelastung in der Spätschwangerschaft moderiert. Während pränatale psychosoziale Stressoren mit maternalen- und diese wiederum mit fetalen Cortisolkonzentrationen assoziiert werden konnten, verfehlten Analysen zum Einfluss pränataler Stressbelastung auf die Glucocorticoidexposition des Feten in utero statistische Signifikanzen.

Hinsichtlich des Geburtsausgangs, als Zielgröße ungünstiger intrauteriner Einflüsse, konnten die fetalen Stresshormonkonzentrationen mit den anthropometrischen Daten der Nachkommen, insbesondere mit der Größe bei Geburt, assoziiert werden. Hohe fetale Cortisolkonzentrationen wiesen hierbei auch nach Kontrolle für Störgrößen einen negativen Einfluss auf die Größe bei Geburt ($p = .048$).

Während Alterationen der maternalen HHNA-Aktivität Effekte auf die fetalen Stresshormonkonzentrationen und die Länge der Gestation zeigten, verfehlten Ergebnisse dieser Arbeit einen Zusammenhang zwischen fetaler Glucocorticoidexposition und der Dauer der Gestation herzustellen.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen mit Evidenzen aktueller wissenschaftlicher Literatur einen ungünstigen Einfluss pränataler psychosozialer Stressoren auf das ungeborene Kind. Ein wichtiger zugrundeliegender Pathomechanismus der pränatalen Stressübertragung scheint zumindest teilweise durch eine stressinduzierte Dysregulation der maternalen HHNA-Aktivität mit konsekutiver fetaler Glucocorticoid-Überexposition vermittelt zu sein,

welche den Feten im Mutterleib für kürzere Gestationszeiten, geringere Geburtsgewichte und deren assoziierte Erkrankungen prädisponieren kann.

Mögliche langanhaltende Konsequenzen der pränatalen psychosozialen Stressbelastung für die kindliche Entwicklung sowie die somatische und seelische Gesundheit der Nachkommen im Verlauf sollen im Rahmen von Follow-up-Studien an der POSEIDON-Kohorte untersucht werden. Die frühzeitige Identifizierung von Nachkommen mit besonders hohem Risiko für pränatal programmierte Erkrankungen durch psychosoziale Stressfaktoren könnte neue Dimensionen präventiver Ansätze liefern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ackenheil, M., Stotz-Ingenlath, G., Dietz-Bauer, R., & Vossen, A. (1999) *M.I.N.I. Mini International neuropsychiatric interview, German version 5.0.0 DSM-IV*. Psychiatrische Universitätsklinik München.
- Alexander, N., Rosenlocher, F., Stalder, T., Linke, J., Distler, W., Morgner, J., et al. (2012). Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10), 3538-3544. doi:10.1210/jc.2012-1970
- Allolio, B., Hoffmann, J., Linton, E. A., Winkelmann, W., Kusche, M., & Schulte, H. M. (1990). Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 33(2), 279-289.
- Amorim, P., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., & Sheehan, D. (1998). DSM-IH-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *Eur Psychiatry*, 13(1), 26-34. doi:10.1016/s0924-9338(97)86748-x
- Andersson, L., Sundstrom-Poromaa, I., Bixo, M., Wulff, M., Bondestam, K., & Astrom, M. (2003). Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 189(1), 148-154.
- Andersson, L., Sundstrom-Poromaa, I., Wulff, M., Astrom, M., & Bixo, M. (2004). Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol*, 159(9), 872-881.
- Backhaus, J., Junghanns, K., & Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29(9), 1184-1191. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.01.010
- Badrick, E., Bobak, M., Britton, A., Kirschbaum, C., Marmot, M., & Kumari, M. (2008). The relationship between alcohol consumption and cortisol secretion in an aging cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(3), 750-757. doi:10.1210/jc.2007-0737
- Baibazarova, E., van de Beek, C., Cohen-Kettenis, P. T., Buitelaar, J., Shelton, K. H., & van Goozen, S. H. (2013). Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), 907-915. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.09.015
- Bale, T. L., & Vale, W. W. (2004). CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44, 525-557. doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121410
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*, 96(9), 1269-1274. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x
- Banks, B. A., Cnaan, A., Morgan, M. A., Parer, J. T., Merrill, J. D., Ballard, P. L., et al. (1999). Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 181(3), 709-717.

- Barker, D. J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998), 171-174.
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1(8489), 1077-1081.
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1988). Low birth weight and hypertension. *BMJ*, 297(6641), 134-135.
- Barker, D. J., Osmond, C., Simmonds, S. J., & Wield, G. A. (1993). The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ*, 306(6875), 422-426.
- Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2(8663), 577-580.
- Belkacemi, L., Jelks, A., Chen, C. H., Ross, M. G., & Desai, M. (2011). Altered placental development in undernourished rats: role of maternal glucocorticoids. *Reprod Biol Endocrinol*, 9, 105. doi:10.1186/1477-7827-9-105
- Bellinger, D. L., Lubahn, C., & Lorton, D. (2008). Maternal and early life stress effects on immune function: relevance to immunotoxicology. *J Immunotoxicol*, 5(4), 419-444. doi:10.1080/15476910802483415
- Benediktsson, R., Calder, A. A., Edwards, C. R., & Seckl, J. R. (1997). Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 46(2), 161-166.
- Bennett, H. A., Einarson, A., Taddio, A., Koren, G., & Einarson, T. R. (2004). Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*, 103(4), 698-709. doi:10.1097/01.AOG.0000116689.75396.5f
- Berardelli, R., Karamouzis, I., D'Angelo, V., Zichi, C., Fussotto, B., Giordano, R., et al. (2013). Role of mineralocorticoid receptors on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. *Endocrine*, 43(1), 51-58. doi:10.1007/s12020-012-9750-8
- Bergant, A. M., Nguyen, T., Heim, K., Ulmer, H., & Dapunt, O. (1998). [German language version and validation of the Edinburgh postnatal depression scale]. *Dtsch Med Wochenschr*, 123(3), 35-40. doi:10.1055/s-2007-1023895
- Bergink, V., Kooistra, L., Lambregtse-van den Berg, M. P., Wijnen, H., Bunevicius, R., van Baar, A., et al. (2011). Validation of the Edinburgh Depression Scale during pregnancy. *J Psychosom Res*, 70(4), 385-389. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.07.008
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1026-1032. doi:10.1016/j.biopsych.2010.01.002
- Berle, J. O., Mykletun, A., Daltveit, A. K., Rasmussen, S., Holsten, F., & Dahl, A. A. (2005). Neonatal outcomes in offspring of women with anxiety and depression during pregnancy. A linkage study from The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and Medical Birth Registry of Norway. *Arch Womens Ment Health*, 8(3), 181-189. doi:10.1007/s00737-005-0090-z
- Bernstein, I. M., Mongeon, J. A., Badger, G. J., Solomon, L., Heil, S. H., & Higgins, S. T. (2005). Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstet Gynecol*, 106(5 Pt 1), 986-991. doi:10.1097/01.AOG.0000182580.78402.d2
- Betts, K. S., Williams, G. M., Najman, J. M., Scott, J., & Alati, R. (2012). The association between lower birth weight and comorbid generalised anxiety and major depressive disorder. *J Affect Disord*. doi:10.1016/j.jad.2012.09.010

- Beuschlein, F., & Reinicke, M. (2006). Physiologische Grundlagen. In W. Siegenthaler & H. E. Blum (Eds.), *Klinische Pathophysiologie : 239 Tabellen* (9., völlig neu bearb. Aufl. ed., pp. 329). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2010). Biologische Psychologie : mit 44 Tabellen *Springer-Lehrbuch* (7., überarb. und erg. Aufl. ed., pp. 101-107). Heidelberg: Springer.
- Birkett, M. A. (2011). The Trier Social Stress Test protocol for inducing psychological stress. *J Vis Exp*(56). doi:10.3791/3238
- Bloom, S. L., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2001). Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol*, 97(4), 485-490.
- Bocian-Sobkowska, J. (2000). Morphometric study of the human suprarenal gland in the first postnatal year. *Folia Morphol (Warsz)*, 58(4), 275-284.
- Bohnert, K. M., & Breslau, N. (2008). Stability of psychiatric outcomes of low birth weight: a longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 65(9), 1080-1086. doi:10.1001/archpsyc.65.9.1080
- Bolten, M. I., Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papousek, M., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. (2011). Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health*, 14(1), 33-41. doi:10.1007/s00737-010-0183-1
- Borkenau, P., & Ostendorf, F. (Eds.). (1993). *NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae: Handanweisung* (Vol. 28). Göttingen: Hogrefe.
- Bortolin, L., Boer, M., Christiansen, S., Garcia Rivello, H., Arbat, J., & Fustinana, C. (2011). [Effects of prenatal steroids in the development of necrotizing enterocolitis in Wistar rat neonates]. *Arch Argent Pediatr*, 109(1), 24-29. doi:10.1590/s0325-00752011000100007
- Brennan, P. A., Hammen, C., Andersen, M. J., Bor, W., Najman, J. M., & Williams, G. M. (2000). Chronicity, severity, and timing of maternal depressive symptoms: relationships with child outcomes at age 5. *Dev Psychol*, 36(6), 759-766.
- Breslau, N., Chilcoat, H., DelDotto, J., Andreski, P., & Brown, G. (1996). Low birth weight and neurocognitive status at six years of age. *Biol Psychiatry*, 40(5), 389-397. doi:10.1016/0006-3223(95)00399-1
- Brown, R. W., Diaz, R., Robson, A. C., Kotelevtsev, Y. V., Mullins, J. J., Kaufman, M. H., et al. (1996). The ontogeny of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor gene expression reveal intricate control of glucocorticoid action in development. *Endocrinology*, 137(2), 794-797.
- Bublitz, M. H., Parade, S., & Stroud, L. R. (2014). The effects of childhood sexual abuse on cortisol trajectories in pregnancy are moderated by current family functioning. *Biol Psychol*, 103, 152-157. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.08.014
- Bunevicius, A., Kusminskas, L., Pop, V. J., Pedersen, C. A., & Bunevicius, R. (2009). Screening for antenatal depression with the Edinburgh Depression Scale. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 30(4), 238-243. doi:10.3109/01674820903230708
- Burd, L., Klug, M. G., Bueling, R., Martsolf, J., Olson, M., & Kerbeshian, J. (2008). Mortality rates in subjects with fetal alcohol spectrum disorders and their siblings. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 82(4), 217-223. doi:10.1002/bdra.20445
- Buss, C., Davis, E. P., Shahbaba, B., Pruessner, J. C., Head, K., & Sandman, C. A. (2012). Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(20), E1312-1319. doi:10.1073/pnas.1201295109

- Buss, C., Entringer, S., Reyes, J. F., Chicz-DeMet, A., Sandman, C. A., Waffarn, F., et al. (2009). The maternal cortisol awakening response in human pregnancy is associated with the length of gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 201(4), 398.e391-398. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.063
- Button, T. M., Maughan, B., & McGuffin, P. (2007). The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev*, 83(11), 727-732. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.07.006
- Cameron, R. P., Wells, J. D., & Hobfoll, S. E. (1996). Stress, social support and coping in pregnancy: taking gender and ethnicity into account. *J Health Psychol*, 1(2), 195-208. doi:10.1177/135910539600100204
- Campbell, E. A., Linton, E. A., Wolfe, C. D., Scraggs, P. R., Jones, M. T., & Lowry, P. J. (1987). Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(5), 1054-1059.
- Campos, B., Schetter, C. D., Abdou, C. M., Hobel, C. J., Glynn, L. M., & Sandman, C. A. (2008). Familialism, social support, and stress: positive implications for pregnant Latinas. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*, 14(2), 155-162. doi:10.1037/1099-9809.14.2.155
- Cannon, W. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 33(356), 372.
- Carlin, A., & Alfievic, Z. (2008). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 22(5), 801-823. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005
- Carrasco, G. A., & Van de Kar, L. D. (2003). Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*, 463(1-3), 235-272.
- Challis, J., Sloboda, D., Matthews, S., Holloway, A., Alfaidy, N., Howe, D., et al. (2000). Fetal hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) development and activation as a determinant of the timing of birth, and of postnatal disease. *Endocr Res*, 26(4), 489-504.
- Chan, W. L., Carrell, R. W., Zhou, A., & Read, R. J. (2013). How changes in affinity of corticosteroid-binding globulin modulate free cortisol concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(8), 3315-3322. doi:10.1210/jc.2012-4280
- Chandra, S., Tripathi, A. K., Mishra, S., Amzarul, M., & Vaish, A. K. (2012). Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 28(3), 144-146. doi:10.1007/s12288-012-0175-6
- Chang, K., & Lubo, Z. (2008). Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. *Reprod Sci*, 15(4), 336-348. doi:10.1177/1933719108317975
- Chretien, M., & Seidah, N. G. (1981). Chemistry and biosynthesis of pro-opiomelanocortin. ACTH, MSH's, endorphins and their related peptides. *Mol Cell Biochem*, 34(2), 101-127.
- Clapp, J. F., 3rd, Seaward, B. L., Sleamaker, R. H., & Hiser, J. (1988). Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 159(6), 1456-1460.
- Clifton, V. L., Read, M. A., Leitch, I. M., Boura, A. L., Robinson, P. J., & Smith, R. (1994). Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(2), 666-669. doi:10.1210/jcem.79.2.8045990
- Clow, A., Hucklebridge, F., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response in context. *Int Rev Neurobiol*, 93, 153-175. doi:10.1016/s0074-7742(10)93007-9

- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7(1), 29-37. doi:10.1080/10253890410001667205
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, 24(4), 385-396.
- Cole, T. J., Blendy, J. A., Monaghan, A. P., Schmid, W., Aguzzi, A., & Schutz, G. (1995). Molecular genetic analysis of glucocorticoid signaling during mouse development. *Steroids*, 60(1), 93-96.
- Conde, A., Figueiredo, B., Tendais, I., Teixeira, C., Costa, R., Pacheco, A., et al. (2010). Mother's anxiety and depression and associated risk factors during early pregnancy: effects on fetal growth and activity at 20-22 weeks of gestation. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 31(2), 70-82. doi:10.3109/01674821003681464
- Costa, P. T. J., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL.
- Cottrell, E. C., Holmes, M. C., Livingstone, D. E., Kenyon, C. J., & Seckl, J. R. (2012). Reconciling the nutritional and glucocorticoid hypotheses of fetal programming. *FASEB J*, 26(5), 1866-1874. doi:10.1096/fj.12-203489
- Cottrell, E. C., & Seckl, J. R. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*, 3, 19. doi:10.3389/neuro.08.019.2009
- Cox, J. L., Chapman, G., Murray, D., & Jones, P. (1996). Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in non-postnatal women. *J Affect Disord*, 39(3), 185-189.
- Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*, 150, 782-786.
- D'Anna-Hernandez, K. L., Hoffman, M. C., Zerbe, G. O., Coussons-Read, M., Ross, R. G., & Laudenslager, M. L. (2012). Acculturation, maternal cortisol, and birth outcomes in women of Mexican descent. *Psychosom Med*, 74(3), 296-304. doi:10.1097/PSY.0b013e318244fbde
- Dancause, K. N., Laplante, D. P., Oremus, C., Fraser, S., Brunet, A., & King, S. (2011). Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project Ice Storm. *Early Hum Dev*, 87(12), 813-820. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.06.007
- Dave-Sharma, S., Wilson, R. C., Harbison, M. D., Newfield, R., Azar, M. R., Krozowski, Z. S., et al. (1998). Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(7), 2244-2254. doi:10.1210/jcem.83.7.4986
- Davis, E. P., Glynn, L. M., Waffarn, F., & Sandman, C. A. (2011). Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(2), 119-129. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev*, 81(1), 131-148. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01385.x
- de Berker, D. A., Andre, J., & Baran, R. (2007). Nail biology and nail science. *Int J Cosmet Sci*, 29(4), 241-275. doi:10.1111/j.1467-2494.2007.00372.x

- de Kloet, E. R. (2013). Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: Mediating, multitasking, coordinating, integrating. *Eur J Pharmacol*. doi:10.1016/j.ejphar.2013.04.053
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19(3), 269-301.
- de Rooij, S. R., Painter, R. C., Phillips, D. I., Osmond, C., Michels, R. P., Godsland, I. F., et al. (2006). Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care*, 29(8), 1897-1901. doi:10.2337/dc06-0460
- de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005a). Cortisol awakening response in pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*, 30(9), 902-907. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.05.003
- de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005b). Physiological stress reactivity in human pregnancy--a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 29(2), 295-312. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.005
- Desantis, A. S., Kuzawa, C. W., & Adam, E. K. (2015). Developmental origins of flatter cortisol rhythms: socioeconomic status and adult cortisol activity. *Am J Hum Biol*, 27(4), 458-467. doi:10.1002/ajhb.22668
- Deuschle, M., Schweiger, U., Weber, B., Gotthardt, U., Korner, A., Schmider, J., et al. (1997). Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1), 234-238. doi:10.1210/jcem.82.1.3689
- Dhabhar, F. S., Malarkey, W. B., Neri, E., & McEwen, B. S. (2012). Stress-induced redistribution of immune cells--from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones--Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1345-1368. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.05.008
- Dickmeis, T., Weger, B. D., & Weger, M. (2013). The circadian clock and glucocorticoids - Interactions across many time scales. *Mol Cell Endocrinol*, 380(1-2), 2-15. doi:10.1016/j.mce.2013.05.012
- Diczfalusy, E. (1964). Endocrine function of the human fetoplacental unit. *Fed Proc*, 23, 791-798.
- Diederich, S., Scholz, T., Eigendorff, E., Bumke-Vogt, C., Quinkler, M., Exner, P., et al. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of synthetic mineralocorticoids and glucocorticoids: receptor transactivation and prereceptor metabolism by 11beta-hydroxysteroid-dehydrogenases. *Horm Metab Res*, 36(6), 423-429. doi:10.1055/s-2004-814578
- Diego, M. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., & Gonzalez-Quintero, V. H. (2009). Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev*, 85(1), 65-70. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.07.002
- Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., et al. (2006). Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom Med*, 68(5), 747-753. doi:10.1097/01.psy.0000238212.21598.7b
- Diepenbruck, I., Much, C. C., Krumbholz, A., Kolster, M., Thieme, R., Thieme, D., et al. (2013). Effect of prenatal steroid treatment on the developing immune system. *J Mol Med (Berl)*, 91(11), 1293-1302. doi:10.1007/s00109-013-1069-2
- Dinc, H., Esen, F., Demirci, A., Sari, A., & Resit Gumele, H. (1998). Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol*, 39(1), 64-69.

- Ding, X. X., Wu, Y. L., Xu, S. J., Zhu, R. P., Jia, X. M., Zhang, S. F., et al. (2014). Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord*, 159, 103-110. doi:10.1016/j.jad.2014.02.027
- Doane, L. D., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Craske, M., Griffith, J. W., & Adam, E. K. (2013). Are flatter diurnal cortisol rhythms associated with major depression and anxiety disorders in late adolescence? The role of life stress and daily negative emotion. *Dev Psychopathol*, 25(3), 629-642. doi:10.1017/s0954579413000060
- Dugoff, L., Lynch, A. M., Cioffi-Ragan, D., Hobbins, J. C., Schultz, L. K., Malone, F. D., et al. (2005). First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 193(3 Pt 2), 1208-1212. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.054
- Dunkel Schetter, C. (2011). Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol*, 62, 531-558. doi:10.1146/annurev.psych.031809.130727
- Eberhart-Phillips, J. E., Frederick, P. D., Baron, R. C., & Mascola, L. (1993). Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol*, 82(5), 797-801.
- Edwards, C. R., Benediktsson, R., Lindsay, R. S., & Seckl, J. R. (1993). Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet*, 341(8841), 355-357.
- Ehrhart-Bornstein, M., & Bornstein, S. R. (2008). Cross-talk between adrenal medulla and adrenal cortex in stress. *Ann N Y Acad Sci*, 1148, 112-117. doi:10.1196/annals.1410.053
- Ekblad, M., Gissler, M., Lehtonen, L., & Korkeila, J. (2010). Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8), 841-849. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.92
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Steegers, E. A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., et al. (2009). Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(12), 1173-1181. doi:10.1097/CHI.0b013e3181bfa8ee
- Elisei, S., Lucarini, E., Murgia, N., Ferranti, L., & Attademo, L. (2013). Perinatal depression: a study of prevalence and of risk and protective factors. *Psychiatr Danub*, 25 Suppl 2, S258-262.
- Elster, A. D., Sanders, T. G., Vines, F. S., & Chen, M. Y. (1991). Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging. *Radiology*, 181(2), 531-535. doi:10.1148/radiology.181.2.1924800
- Emanuel, R. L., Robinson, B. G., Seely, E. W., Graves, S. W., Kohane, I., Saltzman, D., et al. (1994). Corticotrophin releasing hormone levels in human plasma and amniotic fluid during gestation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40(2), 257-262.
- Entringer, S. (2013). Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(3), 320-327. doi:10.1097/MCO.0b013e32835e8d80
- Entringer, S., Buss, C., Andersen, J., Chic-DeMet, A., & Wadhwa, P. D. (2011). Ecological momentary assessment of maternal cortisol profiles over a multiple-day period predicts the length of human gestation. *Psychosom Med*, 73(6), 469-474. doi:10.1097/PSY.0b013e31821fbf9a
- Entringer, S., Buss, C., Shirtcliff, E. A., Cammack, A. L., Yim, I. S., Chic-DeMet, A., et al. (2010). Attenuation of maternal psychophysiological stress responses and the maternal cortisol awakening response over the course of human pregnancy. *Stress*, 13(3), 258-268. doi:10.3109/10253890903349501

- Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2015). Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 366-375. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.08.019
- Entringer, S., & Wadhwa, P. D. (2013). Developmental programming of obesity and metabolic dysfunction: role of prenatal stress and stress biology. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 74, 107-120. doi:10.1159/000348454
- Erickson, K., Thorsen, P., Chrousos, G., Grigoriadis, D. E., Khongsaly, O., McGregor, J., et al. (2001). Preterm birth: associated neuroendocrine, medical, and behavioral risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(6), 2544-2552. doi:10.1210/jcem.86.6.7607
- Exton, J. H. (1979). Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. *Monogr Endocrinol*, 12, 535-546.
- Faisal-Cury, A., & Menezes, P. R. (2012). Antenatal depression strongly predicts postnatal depression in primary health care. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(4), 446-450.
- Federenko, I., Wust, S., Hellhammer, D. H., Dechoux, R., Kumsta, R., & Kirschbaum, C. (2004). Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*, 29(2), 174-184.
- Feinberg, M. E., Jones, D. E., Roettger, M. E., Hostetler, M. L., Sakuma, K. L., Paul, I. M., et al. (2015). Preventive Effects on Birth Outcomes: Buffering Impact of Maternal Stress, Depression, and Anxiety. *Matern Child Health J*. doi:10.1007/s10995-015-1801-3
- Feldt-Rasmussen, U., & Mathiesen, E. R. (2011). Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25(6), 875-884. doi:10.1016/j.beem.2011.07.004
- Feng, X., Reini, S. A., Richards, E., Wood, C. E., & Keller-Wood, M. (2013). Cortisol stimulates proliferation and apoptosis in the late gestation fetal heart: differential effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305(4), R343-350. doi:10.1152/ajpregu.00112.2013
- Field, T., Diego, M., & Hernandez-Reif, M. (2006). Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behav Dev*, 29(3), 445-455. doi:10.1016/j.infbeh.2006.03.003
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Deeds, O., & Figueiredo, B. (2009). Pregnancy massage reduces prematurity, low birthweight and postpartum depression. *Infant Behav Dev*, 32(4), 454-460. doi:10.1016/j.infbeh.2009.07.001
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Figueiredo, B., Deeds, O., Ascencio, A., et al. (2010). Comorbid depression and anxiety effects on pregnancy and neonatal outcome. *Infant Behav Dev*, 33(1), 23-29. doi:10.1016/j.infbeh.2009.10.004
- Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Medina, L., Delgado, J., & Hernandez, A. (2012). Yoga and massage therapy reduce prenatal depression and prematurity. *J Bodyw Mov Ther*, 16(2), 204-209. doi:10.1016/j.jbmt.2011.08.002
- Figueiredo, B., & Costa, R. (2009). Mother's stress, mood and emotional involvement with the infant: 3 months before and 3 months after childbirth. *Arch Womens Ment Health*, 12(3), 143-153. doi:10.1007/s00737-009-0059-4
- Filiberto, A. C., Maccani, M. A., Koestler, D., Wilhelm-Benartzi, C., Avissar-Whiting, M., Banister, C. E., et al. (2011). Birthweight is associated with DNA promoter

- methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta. *Epigenetics*, 6(5), 566-572.
- Fink, N. S., Urech, C., Cavelti, M., & Alder, J. (2012). Relaxation during pregnancy: what are the benefits for mother, fetus, and the newborn? A systematic review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*, 26(4), 296-306. doi:10.1097/JPN.0b013e31823f565b
- Foley, P., & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(1), 91-96. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.010
- Freedman, D., Bao, Y., Kremen, W. S., Vinogradov, S., McKeague, I. W., & Brown, A. S. (2013). Birth weight and neurocognition in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*, 39(3), 592-600. doi:10.1093/schbul/sbs008
- French, N. P., Hagan, R., Evans, S. F., Godfrey, M., & Newnham, J. P. (1999). Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*, 180(1 Pt 1), 114-121.
- Fuchs, A. R., Fuchs, F., Husslein, P., & Soloff, M. S. (1984). Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 150(6), 734-741.
- Gadek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., & Bugajski, J. (2013). Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep*, 65(6), 1655-1662.
- Galbally, M., Lewis, A. J., Ijzendoorn, M., & Permezel, M. (2011). The role of oxytocin in mother-infant relations: a systematic review of human studies. *Harv Rev Psychiatry*, 19(1), 1-14. doi:10.3109/10673229.2011.549771
- Gardner, D. S., Jackson, A. A., & Langley-Evans, S. C. (1997). Maintenance of maternal diet-induced hypertension in the rat is dependent on glucocorticoids. *Hypertension*, 30(6), 1525-1530.
- Garrabou, G., Hernandez, A. S., Catalan Garcia, M., Moren, C., Tobias, E., Cordoba, S., et al. (2014). Molecular basis of reduced birth weight in smoking pregnant women: mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Addict Biol*. doi:10.1111/adb.12183
- Gathercole, L. L., Morgan, S. A., Bujalska, I. J., Hauton, D., Stewart, P. M., & Tomlinson, J. W. (2011). Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One*, 6(10), e26223. doi:10.1371/journal.pone.0026223
- Gex-Fabry, M., Jermann, F., Kosel, M., Rossier, M. F., Van der Linden, M., Bertschy, G., et al. (2012). Salivary cortisol profiles in patients remitted from recurrent depression: one-year follow-up of a mindfulness-based cognitive therapy trial. *J Psychiatr Res*, 46(1), 80-86. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.011
- Ghaemmaghani, P., Dainese, S. M., La Marca, R., Zimmermann, R., & Ehlert, U. (2014). The association between the acute psychobiological stress response in second trimester pregnant women, amniotic fluid glucocorticoids, and neonatal birth outcome. *Dev Psychobiol*, 56(4), 734-747. doi:10.1002/dev.21142
- Giesbrecht, G. F., Campbell, T., Letourneau, N., Kooistra, L., & Kaplan, B. (2012). Psychological distress and salivary cortisol covary within persons during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 37(2), 270-279. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.06.011
- Giesbrecht, G. F., Poole, J. C., Letourneau, N., Campbell, T., & Kaplan, B. J. (2013). The buffering effect of social support on hypothalamic-pituitary-adrenal axis

- function during pregnancy. *Psychosom Med*, 75(9), 856-862. doi:10.1097/psy.0000000000000004
- Gillies, G. E., Linton, E. A., & Lowry, P. J. (1982). Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*, 299(5881), 355-357.
- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N. M., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet*, 352(9129), 707-708. doi:10.1016/s0140-6736(05)60824-0
- Gitau, R., Fisk, N. M., Teixeira, J. M., Cameron, A., & Glover, V. (2001). Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 104-109.
- Glover, V., Bergman, K., Sarkar, P., & O'Connor, T. G. (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 430-435. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.005
- Glover, V., O'Connor, T. G., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(1), 17-22. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.008
- Goedhart, G., Vrijkotte, T. G., Roseboom, T. J., van der Wal, M. F., Cuijpers, P., & Bonsel, G. J. (2010). Maternal cortisol and offspring birthweight: results from a large prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(5), 644-652. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.10.003
- Goldman-Mellor, S., Hamer, M., & Steptoe, A. (2012). Early-life stress and recurrent psychological distress over the lifecourse predict divergent cortisol reactivity patterns in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1755-1768. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.010
- Goldschmidt, L., Day, N. L., & Richardson, G. A. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*, 22(3), 325-336.
- Gomez, M., Hernandez, M., Johansson, B., de Miguel, R., Ramos, J. A., & Fernandez-Ruiz, J. (2003). Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 147(1-2), 201-207.
- Green, B. B., Armstrong, D. A., Lesseur, C., Paquette, A. G., Guerin, D. J., Kwan, L. E., et al. (2015). The Role of Placental 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Type 2 Methylation on Gene Expression and Infant Birth Weight. *Biol Reprod*, 92(6), 149. doi:10.1095/biolreprod.115.128066
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Tomlinson, G., Dennis, C. L., Koren, G., et al. (2013). The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 74(4), e321-341. doi:10.4088/JCP.12r07968
- Grote, N. K., Bridge, J. A., Gavin, A. R., Melville, J. L., Iyengar, S., & Katon, W. J. (2010). A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*, 67(10), 1012-1024. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
- Gunnar, M. R., Connors, J., & Isensee, J. (1989). Lack of stability in neonatal adrenocortical reactivity because of rapid habituation of the adrenocortical response. *Dev Psychobiol*, 22(3), 221-233. doi:10.1002/dev.420220304
- Gupta, G. R., Dhruw, V. K., Athawal, B. K., Siddiqui, P., Yousuf, Agrawal, H. K., et al. (2005). Human nail growth pattern and medicolegal aspect. *J. Indian Acad. Forensic Med.*, 27(2), 87-91.

- Gwinup, G., Steinberg, T., King, C. G., & Vernikos-Danellis, J. (1967). Vasopressin-induced ACTH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 27(7), 927-930. doi:10.1210/jcem-27-7-927
- Haddad, J. J., Saade, N. E., & Safieh-Garabedian, B. (2002). Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol*, 133(1-2), 1-19.
- Haller, J., Mikics, E., & Makara, G. B. (2008). The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Front Neuroendocrinol*, 29(2), 273-291. doi:10.1016/j.yfrne.2007.10.004
- Harris, A., & Seckl, J. (2011). Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*, 59(3), 279-289. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.06.007
- Harville, E. W., Savitz, D. A., Dole, N., Herring, A. H., & Thorp, J. M. (2009). Stress questionnaires and stress biomarkers during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*, 18(9), 1425-1433.
- Heinrich, P. C. (2014). Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. In M. Müller & L. Graeve (Eds.), *Springer-Lehrbuch* (9., vollständig überarbeitete Auflage ed., pp. 661-662). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hellgren, C., Akerud, H., Skalkidou, A., & Sundstrom-Poromaa, I. (2013). Cortisol awakening response in late pregnancy in women with previous or ongoing depression. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 3150-3154. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.08.007
- Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O. W., Schlotz, W., Stone, A. A., & Hagemann, D. (2007). Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state- and trait components. *Psychoneuroendocrinology*, 32(1), 80-86. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.10.005
- Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., et al. (1970). Cortisol is secreted episodically by normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 30(4), 411-422.
- Henley, D. E., & Lightman, S. L. (2011). New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience*, 180, 1-8. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.02.053
- Henrichs, J., Schenk, J. J., Roza, S. J., van den Berg, M. P., Schmidt, H. G., Steegers, E. A., et al. (2010). Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: the Generation R Study. *Psychol Med*, 40(4), 633-643. doi:10.1017/s0033291709990894
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Solomon, M. B., Carvalho-Netto, E., & Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res*, 45(4), 292-298.
- Herold, M. J., McPherson, K. G., & Reichardt, H. M. (2006). Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol Life Sci*, 63(1), 60-72. doi:10.1007/s00018-005-5390-y
- Heron, J., O'Connor, T. G., Evans, J., Golding, J., & Glover, V. (2004). The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord*, 80(1), 65-73. doi:10.1016/j.jad.2003.08.004
- Hobel, C. J., Arora, C. P., & Korst, L. M. (1999). Corticotrophin-releasing hormone and CRH-binding protein. Differences between patients at risk for preterm birth and hypertension. *Ann N Y Acad Sci*, 897, 54-65.

- Hoek, H. W., Susser, E., Buck, K. A., Lumey, L. H., Lin, S. P., & Gorman, J. M. (1996). Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psychiatry*, 153(12), 1637-1639.
- Hogg, K., Blair, J. D., McFadden, D. E., von Dadelszen, P., & Robinson, W. P. (2013). Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PLoS One*, 8(5), e62969. doi:10.1371/journal.pone.0062969
- Holmes, M. C., Abrahamsen, C. T., French, K. L., Paterson, J. M., Mullins, J. J., & Seckl, J. R. (2006). The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci*, 26(14), 3840-3844. doi:10.1523/jneurosci.4464-05.2006
- Hompes, T., Izzi, B., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., et al. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res*. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.009
- Hompes, T., Vrieze, E., Fieuws, S., Simons, A., Jaspers, L., Van Bussel, J., et al. (2012). The influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on fetal intrauterine growth. *Pediatr Res*, 72(3), 305-315. doi:10.1038/pr.2012.70
- Huizink, A. C. (2013). Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: Overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.09.014
- Huizink, A. C., Mulder, E. J., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychol Bull*, 130(1), 115-142. doi:10.1037/0033-2909.130.1.115
- Ibanez, G., Charles, M. A., Forhan, A., Magnin, G., Thiebaugeorges, O., Kaminski, M., et al. (2012). Depression and anxiety in women during pregnancy and neonatal outcome: data from the EDEN mother-child cohort. *Early Hum Dev*, 88(8), 643-649. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.01.014
- Ishimoto, H., & Jaffe, R. B. (2011). Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev*, 32(3), 317-355. doi:10.1210/er.2010-0001
- Izawa, S., Miki, K., Tsuchiya, M., Mitani, T., Midorikawa, T., Fuchu, T., et al. (2015). Cortisol level measurements in fingernails as a retrospective index of hormone production. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 24-30. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.01.015
- Jankord, R., & Herman, J. P. (2008). Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci*, 1148, 64-73. doi:10.1196/annals.1410.012
- Jarcho, M. R., Slavich, G. M., Tylova-Stein, H., Wolkowitz, O. M., & Burke, H. M. (2013). Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biol Psychol*, 93(1), 150-158. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.01.018
- Jensen, E., Wood, C. E., & Keller-Wood, M. (2005). Chronic alterations in ovine maternal corticosteroid levels influence uterine blood flow and placental and fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(1), R54-61. doi:10.1152/ajpregu.00149.2004

- Jensen Pena, C., Monk, C., & Champagne, F. A. (2012). Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS One*, 7(6), e39791. doi:10.1371/journal.pone.0039791
- Jobe, A. H., Newnham, J. P., Moss, T. J., & Ikegami, M. (2003). Differential effects of maternal betamethasone and cortisol on lung maturation and growth in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 188(1), 22-28.
- Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neuroscience*, 31, 1-7.
- Jones, K. L., & Smith, D. W. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 302(7836), 999-1001.
- Jung, C., Ho, J. T., Torpy, D. J., Rogers, A., Doogue, M., Lewis, J. G., et al. (2011). A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(5), 1533-1540. doi:10.1210/jc.2010-2395
- Kalsbeek, A., van der Spek, R., Lei, J., Endert, E., Buijs, R. M., & Fliers, E. (2012). Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Mol Cell Endocrinol*, 349(1), 20-29. doi:10.1016/j.mce.2011.06.042
- Kammerer, M., Adams, D., Castelberg Bv, B. V., & Glover, V. (2002). Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2(1), 8.
- Kapoor, A., Petropoulos, S., & Matthews, S. G. (2008). Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res Rev*, 57(2), 586-595. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.06.013
- Keller-Wood, M. (2015). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis-Feedback Control. *Compr Physiol*, 5(3), 1161-1182. doi:10.1002/cphy.c140065
- Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*, 5(1), 1-24. doi:10.1210/edrv-5-1-1
- Keshavarzi, F., Farnia, V., Yazdchi, K., Najafi, F., Brand, S., Bajoghli, H., et al. (2014). Effect of maternal anxiety on maternal serum and fetal cord blood cortisol. *Asia Pac Psychiatry*, 6(4), 435-439. doi:10.1111/appy.12125
- Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., et al. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 146-152. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.20
- Kim, S., Soeken, T. A., Cromer, S. J., Martinez, S. R., Hardy, L. R., & Strathearn, L. (2013). Oxytocin and Postpartum Depression: Delivering on What's Known and What's Not. *Brain Res*. doi:10.1016/j.brainres.2013.11.009
- King, B. R., Smith, R., & Nicholson, R. C. (2001). The regulation of human corticotrophin-releasing hormone gene expression in the placenta. *Peptides*, 22(11), 1941-1947.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. (2000). Salivary cortisol. *Encyclopedia of Stress*, 3, 379-384.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22(3), 150-169. doi:118611
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-333.
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81. doi:119004

- Kiss, J. Z., Mezey, E., & Skirboll, L. (1984). Corticotropin-releasing factor-immunoreactive neurons of the paraventricular nucleus become vasopressin positive after adrenalectomy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(6), 1854-1858.
- Kivlighan, K. T., DiPietro, J. A., Costigan, K. A., & Laudenslager, M. L. (2008). Diurnal rhythm of cortisol during late pregnancy: associations with maternal psychological well-being and fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*, 33(9), 1225-1235. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.06.008
- Kivlighan, K. T., Granger, D. A., Schwartz, E. B., Nelson, V., Curran, M., & Shirtcliff, E. A. (2004). Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav*, 46(1), 39-46. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.01.006
- Klak, J., Hill, M., Parizek, A., Havlikova, H., Bicikova, M., Hampl, R., et al. (2003). Pregnanolone isomers, pregnenolone and their polar conjugates around parturition. *Physiol Res*, 52(2), 211-221.
- Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Wetterslev, J. (2010). Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1275-1286. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.001
- Köhrle, J., Schomburg, L., & Schweizer, U. (2014). Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Eds.), *Löffler/Petrides - Biochemie und Pathobiochemie* (9., vollst. überarb. Aufl. ed., pp. 483-495). Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Körner, A., Geyer, M., Roth, M., Drapeau, M., Schmutzer, G., Albani, C., et al. (2008). [Personality assessment with the NEO-Five-Factor Inventory: the 30-Item-Short-Version (NEO-FFI-30)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 58(6), 238-245. doi:10.1055/s-2007-986199
- Kossintseva, I., Wong, S., Johnstone, E., Guilbert, L., Olson, D. M., & Mitchell, B. F. (2006). Proinflammatory cytokines inhibit human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity through Ca²⁺ and cAMP pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 290(2), E282-288. doi:10.1152/ajpendo.00328.2005
- Kota, S. K., Gayatri, K., Jammula, S., Meher, L. K., Kota, S. K., Krishna, S. V., et al. (2013). Fetal endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(4), 568-579. doi:10.4103/2230-8210.113722
- Kramer, M. S., Lydon, J., Goulet, L., Kahn, S., Dahhou, M., Platt, R. W., et al. (2013). Maternal stress/distress, hormonal pathways and spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27(3), 237-246. doi:10.1111/ppe.12042
- Kramer, M. S., Lydon, J., Seguin, L., Goulet, L., Kahn, S. R., McNamara, H., et al. (2009). Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol*, 169(11), 1319-1326. doi:10.1093/aje/kwp061
- Krishnaveni, G. V., Veena, S. R., Dhube, A., Karat, S. C., Phillips, D. I., & Fall, C. H. (2014). Size at birth, morning cortisol and cardiometabolic risk markers in healthy Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(1), 73-79. doi:10.1111/cen.12143
- Kudielka, B. M., Broderick, J. E., & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med*, 65(2), 313-319.
- Lamy, S., & Thibaut, F. (2010). [Psychoactive substance use during pregnancy: a review]. *Encephale*, 36(1), 33-38. doi:10.1016/j.encep.2008.12.009

- Langley-Evans, S. C., & McMullen, S. (2010). Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*, 19(2), 87-98. doi:10.1159/000273066
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (Eds.). (1981). „Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)“. Weinheim: Beltz.
- Lazarus, R. S. (1966). Psychological stress and the coping process. New York, NY, US: McGraw-Hill, pp.
- Lazarus, R. S., Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, 1, 141-169.
- Lederbogen, F., Hummel, J., Fademrecht, C., Krumm, B., Kuhner, C., Deuschle, M., et al. (2011). Flattened circadian cortisol rhythm in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119(9), 573-575. doi:10.1055/s-0031-1275288
- Lederman, S. A., Rauh, V., Weiss, L., Stein, J. L., Hoepner, L. A., Becker, M., et al. (2004). The effects of the World Trade Center event on birth outcomes among term deliveries at three lower Manhattan hospitals. *Environ Health Perspect*, 112(17), 1772-1778.
- Lee, B. E., Ha, M., Park, H., Hong, Y. C., Kim, Y., Kim, Y. J., et al. (2011). Psychosocial work stress during pregnancy and birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 25(3), 246-254. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01177.x
- Leech, S. L., Richardson, G. A., Goldschmidt, L., & Day, N. L. (1999). Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol*, 21(2), 109-118.
- Leonardi-Bee, J., Britton, J., & Venn, A. (2011). Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics*, 127(4), 734-741. doi:10.1542/peds.2010-3041
- Lesage, J., Blondeau, B., Grino, M., Breant, B., & Dupouy, J. P. (2001). Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology*, 142(5), 1692-1702.
- Levine, A., Zagoory-Sharon, O., Feldman, R., Lewis, J. G., & Weller, A. (2007). Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav*, 90(1), 43-53. doi:10.1016/j.physbeh.2006.08.025
- Levitt, N. S., Lindsay, R. S., Holmes, M. C., & Seckl, J. R. (1996). Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*, 64(6), 412-418.
- Levy, B. H., & Tasker, J. G. (2012). Synaptic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress. *Front Cell Neurosci*, 6, 24. doi:10.3389/fncel.2012.00024
- Lewis, J. G., Bagley, C. J., Elder, P. A., Bachmann, A. W., & Torpy, D. J. (2005). Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clin Chim Acta*, 359(1-2), 189-194. doi:10.1016/j.cccn.2005.03.044
- Liggins, G. C. (1974). Parturition in the sheep and the human. *Basic Life Sci*, 4(Pt. b), 423-443.
- Liggins, G. C., & Howie, R. N. (1972). A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50(4), 515-525.
- Lightman, S. L., Wiles, C. C., Atkinson, H. C., Henley, D. E., Russell, G. M., Leendertz, J. A., et al. (2008). The significance of glucocorticoid pulsatility. *Eur J Pharmacol*, 583(2-3), 255-262. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.073

- Lindsay, J. R., & Nieman, L. K. (2005). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*, 26(6), 775-799. doi:10.1210/er.2004-0025
- Lipkind, H. S., Curry, A. E., Huynh, M., Thorpe, L. E., & Matte, T. (2010). Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstet Gynecol*, 116(4), 917-925. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f2f6a2
- Lund, L. K., Vik, T., Lydersen, S., Lohaugen, G. C., Skranes, J., Brubakk, A. M., et al. (2012). Mental health, quality of life and social relations in young adults born with low birth weight. *Health Qual Life Outcomes*, 10, 146. doi:10.1186/1477-7525-10-146
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*, 65(3), 209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
- Maina, G., Saracco, P., Giolito, M. R., Danelon, D., Bogetto, F., & Todros, T. (2008). Impact of maternal psychological distress on fetal weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *J Affect Disord*, 111(2-3), 214-220. doi:10.1016/j.jad.2008.02.017
- Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Breant, B., Hahn, T., Darnaudery, M., et al. (2007). Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6), E1526-1533. doi:10.1152/ajpendo.00574.2006
- Maric, N. P., Dunjic, B., Stojiljkovic, D. J., Britvic, D., & Jasovic-Gasic, M. (2010). Prenatal stress during the 1999 bombing associated with lower birth weight-a study of 3,815 births from Belgrade. *Arch Womens Ment Health*, 13(1), 83-89. doi:10.1007/s00737-009-0099-9
- Marinoni, E., Korebrits, C., Di Iorio, R., Cosmi, E. V., & Challis, J. R. (1998). Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 178(4), 770-778.
- Marsit, C. J., Maccani, M. A., Padbury, J. F., & Lester, B. M. (2012). Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS One*, 7(3), e33794. doi:10.1371/journal.pone.0033794
- Martinez-Aguayo, A., Aglony, M., Bancalari, R., Avalos, C., Bolte, L., Garcia, H., et al. (2012). Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(5), 713-718. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04308.x
- Martini, J., Knappe, S., Beesdo-Baum, K., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2010). Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Hum Dev*, 86(5), 305-310. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.04.004
- Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. *J Psychiatr Res*, 8(3), 323-333.
- Mastorakos, G., & Ilias, I. (2003). Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci*, 997, 136-149.
- Matthews, S. G. (2000). Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res*, 47(3), 291-300.

- Matthey, S., Barnett, B., Kavanagh, D. J., & Howie, P. (2001). Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale for men, and comparison of item endorsement with their partners. *J Affect Disord*, 64(2-3), 175-184.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.
- McEwen, B. S., De Kloet, E. R., & Rostene, W. (1986). Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev*, 66(4), 1121-1188.
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*, 62, 431-445. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430
- McLean, M., Bisits, A., Davies, J., Woods, R., Lowry, P., & Smith, R. (1995). A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*, 1(5), 460-463.
- McTernan, C. L., Draper, N., Nicholson, H., Chalder, S. M., Driver, P., Hewison, M., et al. (2001). Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4979-4983.
- Merlot, E., Couret, D., & Otten, W. (2008). Prenatal stress, fetal imprinting and immunity. *Brain Behav Immun*, 22(1), 42-51. doi:10.1016/j.bbi.2007.05.007
- Mesiano, S., & Jaffe, R. B. (1997). Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*, 18(3), 378-403.
- Michaud, K., Matheson, K., Kelly, O., & Anisman, H. (2008). Impact of stressors in a natural context on release of cortisol in healthy adult humans: a meta-analysis. *Stress*, 11(3), 177-197. doi:10.1080/10253890701727874
- Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2002). Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*, 51(6 Suppl 1), 5-10.
- Moisiadis, V. G., & Matthews, S. G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol*, 10(7), 391-402. doi:10.1038/nrendo.2014.73
- Moya, J., Phillips, L., Sanford, J., Wooton, M., Gregg, A., & Schuda, L. (2014). A review of physiological and behavioral changes during pregnancy and lactation: potential exposure factors and data gaps. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 24(5), 449-458. doi:10.1038/jes.2013.92
- Mulligan, C. J., D'Errico, N. C., Stees, J., & Hughes, D. A. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 7(8), 853-857. doi:10.4161/epi.21180
- Nabet, C., Ancel, P. Y., Burguet, A., & Kaminski, M. (2005). Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 19(2), 88-96. doi:10.1111/j.1365-3016.2005.00639.x
- Nasreen, H. E., Kabir, Z. N., Forsell, Y., & Edhborg, M. (2010). Low birth weight in offspring of women with depressive and anxiety symptoms during pregnancy: results from a population based study in Bangladesh. *BMC Public Health*, 10, 515. doi:10.1186/1471-2458-10-515
- Nast, I., Bolten, M., Meinlschmidt, G., & Hellhammer, D. H. (2013). How to measure prenatal stress? A systematic review of psychometric instruments to assess psychosocial stress during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 27(4), 313-322. doi:10.1111/ppe.12051

- Nava-Ocampo, A. A., Velazquez-Armenta, Y., Brien, J. F., & Koren, G. (2004). Elimination kinetics of ethanol in pregnant women. *Reprod Toxicol*, 18(4), 613-617. doi:10.1016/j.reprotox.2004.02.012
- Negrão, J. A., Porcionato, M. A., de Passille, A. M., & Rushen, J. (2004). Cortisol in saliva and plasma of cattle after ACTH administration and milking. *J Dairy Sci*, 87(6), 1713-1718. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73324-X
- Niclasen, J., Nybo Andersen, A. M., Teasdale, T. W., & Strandberg-Larsen, K. (2013). Prenatal exposure to alcohol, and gender differences on child mental health at age seven years. *J Epidemiol Community Health*. doi:10.1136/jech-2013-202956
- Nielsen, P. R., Mortensen, P. B., Dalman, C., Henriksen, T. B., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., et al. (2013). Fetal growth and schizophrenia: a nested case-control and case-sibling study. *Schizophr Bull*, 39(6), 1337-1342. doi:10.1093/schbul/sbs148
- Nodwell, A., Carmichael, L., Fraser, M., Challis, J., & Richardson, B. (1999). Placental release of corticotrophin-releasing hormone across the umbilical circulation of the human newborn. *Placenta*, 20(2-3), 197-202. doi:10.1053/plac.1998.0357
- Noorlander, C. W., De Graan, P. N., Middeldorp, J., Van Beers, J. J., & Visser, G. H. (2006). Ontogeny of hippocampal corticosteroid receptors: effects of antenatal glucocorticoids in human and mouse. *J Comp Neurol*, 499(6), 924-932. doi:10.1002/cne.21162
- O'Connor, M. J., & Paley, B. (2009). Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Dev Disabil Res Rev*, 15(3), 225-234. doi:10.1002/ddrr.74
- O'Connor, M. J., Shah, B., Whaley, S., Cronin, P., Gunderson, B., & Graham, J. (2002). Psychiatric illness in a clinical sample of children with prenatal alcohol exposure. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 28(4), 743-754.
- O'Connor, T. G., Bergman, K., Sarkar, P., & Glover, V. (2012). Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Dev Psychobiol*. doi:10.1002/dev.21007
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., & Glover, V. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(7), 1025-1036.
- O'Connor, T. G., Tang, W., Gilchrist, M. A., Moynihan, J. A., Pressman, E. K., & Blackmore, E. R. (2014). Diurnal cortisol patterns and psychiatric symptoms in pregnancy: short-term longitudinal study. *Biol Psychol*, 96, 35-41. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.11.002
- O'Donnell, K., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2009). Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci*, 31(4), 285-292. doi:10.1159/000216539
- O'Donnell, K. J., Bugge Jensen, A., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2012). Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818-826. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.09.014
- O'Hara, M. W., & McCabe, J. E. (2013). Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 9, 379-407. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612
- O'Keane, V., Lightman, S., Marsh, M., Pawlby, S., Papadopoulos, A. S., Taylor, A., et al. (2011). Increased pituitary-adrenal activation and shortened gestation in a sample of depressed pregnant women: a pilot study. *J Affect Disord*, 130(1-2), 300-305. doi:10.1016/j.jad.2010.10.004

- Obel, C., Hedegaard, M., Henriksen, T. B., Secher, N. J., Olsen, J., & Levine, S. (2005). Stress and salivary cortisol during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 30(7), 647-656. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.11.006
- Oths, K. S., Dunn, L. L., & Palmer, N. S. (2001). A prospective study of psychosocial job strain and birth outcomes. *Epidemiology*, 12(6), 744-746.
- Ozanne, S. E., & Constancia, M. (2007). Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3(7), 539-546. doi:10.1038/ncpendmet0531
- Park, A., O'Malley, S. S., King, S. L., & Picciotto, M. R. (2013). Mediating Role of Stress Reactivity in the Effects of Prenatal Tobacco Exposure on Childhood Mental Health Outcomes. *Nicotine Tob Res*. doi:10.1093/ntr/ntt131
- Pasqualini, J. R. (2005). Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97(5), 401-415. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.08.004
- Patacchioli, F. R., Perrone, G., Merlino, L., Simeoni, S., Bevilacqua, E., Capri, O., et al. (2013). Dysregulation of diurnal salivary cortisol production is associated with spontaneous preterm delivery: a pilot study. *Gynecol Obstet Invest*, 76(1), 69-73. doi:10.1159/000351873
- Peer, M., Soares, C. N., Levitan, R. D., Streiner, D. L., & Steiner, M. (2013). Antenatal depression in a multi-ethnic, community sample of Canadian immigrants: psychosocial correlates and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Can J Psychiatry*, 58(10), 579-587.
- Peterson, B. D., Newton, C. R., Rosen, K. H., & Skaggs, G. E. (2006). The relationship between coping and depression in men and women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 85(3), 802-804. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.09.020
- Peterson, R. E., Pierce, C. E., Wyngaarden, J. B., Bunim, J. J., & Brodie, B. B. (1957). The physiological disposition and metabolic fate of cortisone in man. *J Clin Invest*, 36(9), 1301-1312. doi:10.1172/jci103528
- Petrov, T., Krukoff, T. L., & Jhamandas, J. H. (1994). Chemically defined collateral projections from the pons to the central nucleus of the amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Cell Tissue Res*, 277(2), 289-295.
- Pluess, M., Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papousek, M., Pirke, K. M., Hellhammer, D., et al. (2012). Positive life events predict salivary cortisol in pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1336-1340. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.01.006
- Ponder, K. L., Salisbury, A., McGonnigal, B., Laliberte, A., Lester, B., & Padbury, J. F. (2011). Maternal depression and anxiety are associated with altered gene expression in the human placenta without modification by antidepressant use: implications for fetal programming. *Dev Psychobiol*, 53(7), 711-723. doi:10.1002/dev.20549
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916-931.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., et al. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*, 61(26), 2539-2549.

- Pruessner, M., Hellhammer, D. H., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2003). Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med*, 65(1), 92-99.
- Pruett, D., Waterman, E. H., & Caughey, A. B. (2013). Fetal alcohol exposure: consequences, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv*, 68(1), 62-69. doi:10.1097/OGX.0b013e31827f238f
- Puga, B., Gil, P., de Arriba, A., Labarta, J. I., Romo, A., Mayayo, E., et al. (2012). Neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA). An update. *Pediatr Endocrinol Rev*, 9(4), 716-726.
- Qureshi, A. C., Bahri, A., Breen, L. A., Barnes, S. C., Powrie, J. K., Thomas, S. M., et al. (2007). The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66(5), 632-635. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02784.x
- Raikkonen, K., Pesonen, A. K., Heinonen, K., Lahti, J., Komsu, N., Eriksson, J. G., et al. (2009). Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children. *Am J Epidemiol*, 170(9), 1137-1146. doi:10.1093/aje/kwp272
- Raikkonen, K., Seckl, J. R., Heinonen, K., Pyhala, R., Feldt, K., Jones, A., et al. (2010). Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1587-1593. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.010
- Rainey, W. E., Rehman, K. S., & Carr, B. R. (2004). Fetal and maternal adrenals in human pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 31(4), 817-835, x. doi:10.1016/j.ogc.2004.08.006
- Raposa, E., Hammen, C., Brennan, P., & Najman, J. (2013). The Long-Term Effects of Maternal Depression: Early Childhood Physical Health as a Pathway to Offspring Depression. *J Adolesc Health*. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.07.038
- Ravelli, G. P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*, 295(7), 349-353. doi:10.1056/nejm197608122950701
- Renfrew, M. J., Lang, S., & Woolridge, M. (2000). Oxytocin for promoting successful lactation. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000156. doi:10.1002/14651858.cd000156
- Reynolds, R. M. (2013). Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 1-11. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.08.012
- Reynolds, R. M., Godfrey, K. M., Barker, M., Osmond, C., & Phillips, D. I. (2007). Stress responsiveness in adult life: influence of mother's diet in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2208-2210. doi:10.1210/jc.2007-0071
- Reynolds, R. M., Syddall, H. E., Walker, B. R., Wood, P. J., & Phillips, D. I. (2003). Predicting cardiovascular risk factors from plasma cortisol measured during oral glucose tolerance tests. *Metabolism*, 52(5), 524-527. doi:10.1053/meta.2003.50090
- Rhebergen, D., Korten, N. C., Penninx, B. W., Stek, M. L., van der Mast, R. C., Oude Voshaar, R., et al. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 341-350. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.10.005

- Rice, F., Harold, G. T., Boivin, J., van den Bree, M., Hay, D. F., & Thapar, A. (2010). The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol Med*, 40(2), 335-345. doi:10.1017/s0033291709005911
- Rice, F., Jones, I., & Thapar, A. (2007). The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 115(3), 171-183. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00895.x
- Richter, J., Bittner, A., Petrowski, K., Junge-Hoffmeister, J., Bergmann, S., Joraschky, P., et al. (2012). Effects of an early intervention on perceived stress and diurnal cortisol in pregnant women with elevated stress, anxiety, and depressive symptomatology. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 33(4), 162-170. doi:10.3109/0167482x.2012.729111
- Rini, C., Schetter, C. D., Hobel, C. J., Glynn, L. M., & Sandman, C. A. (2006). Effective social support: Antecedents and consequences of partner support during pregnancy. *Personal Relationships*, 13(2), 207-229. doi:10.1111/j.1475-6811.2006.00114.x
- Roberts, D., & Dalziel, S. (2006). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2
- Robinson, B. G., Emanuel, R. L., Frim, D. M., & Majzoub, J. A. (1988). Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(14), 5244-5248.
- Rogal, S. S., Poschman, K., Belanger, K., Howell, H. B., Smith, M. V., Medina, J., et al. (2007). Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes. *J Affect Disord*, 102(1-3), 137-143. doi:10.1016/j.jad.2007.01.003
- Rogers, J. M. (2009). Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol*, 28(2), 152-160. doi:10.1016/j.reprotox.2009.03.012
- Rohleder, N., & Kirschbaum, C. (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol*, 59(3), 236-243. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.10.012
- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760-765. doi:10.1126/science.1251816
- Roos, A., Geerts, L., Koen, N., Faure, S. C., Vythilingum, B., & Stein, D. J. (2015). Psychosocial predictors of fetoplacental blood flow during pregnancy. *Compr Psychiatry*, 57, 125-131. doi:10.1016/j.comppsycho.2014.11.011
- Roper, J., O'Carroll, A. M., Young, W., 3rd, & Lolait, S. (2011). The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress*, 14(1), 98-115. doi:10.3109/10253890.2010.512376
- Roseboom, T., de Rooij, S., & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*, 82(8), 485-491. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001
- Ross, L. E., & McLean, L. M. (2006). Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Clin Psychiatry*, 67(8), 1285-1298.
- Ruiz, R. J., Fullerton, J., Brown, C. E., & Schoofield, J. (2001). Relationships of cortisol, perceived stress, genitourinary infections, and fetal fibronectin to gestational age at birth. *Biol Res Nurs*, 3(1), 39-48.
- Russell, J. A., Leng, G., & Douglas, A. J. (2003). The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: adaptations in pregnancy. *Front Neuroendocrinol*, 24(1), 27-61.

- Salacz, P., Csukly, G., Haller, J., & Valent, S. (2012). Association between subjective feelings of distress, plasma cortisol, anxiety, and depression in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.08.017
- Salama, R. H., Abdel-Aal Del, D., Eshra, D., Nagieb, S., & Arief, A. F. (2013). Clinical and biochemical effects of environmental tobacco smoking on pregnancy outcome. *Indian J Clin Biochem*, 28(4), 368-373. doi:10.1007/s12291-012-0267-y
- Salihi, H. M., & Wilson, R. E. (2007). Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev*, 83(11), 713-720. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.08.002
- Salmasi, G., Grady, R., Jones, J., & McDonald, S. D. (2010). Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89(4), 423-441. doi:10.3109/00016340903505748
- Sanchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci*, 20(12), 4657-4668.
- Sandman, C. A., Davis, E. P., Buss, C., & Glynn, L. M. (2012). Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology*, 95(1), 7-21. doi:10.1159/000327017
- Sandman, C. A., Glynn, L., Schetter, C. D., Wadhwa, P., Garite, T., Chicx-DeMet, A., et al. (2006). Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock. *Peptides*, 27(6), 1457-1463. doi:10.1016/j.peptides.2005.10.002
- Sarason, I. G., Johnson, J. H., & Siegel, J. M. (1978). Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J Consult Clin Psychol*, 46(5), 932-946.
- Sarkar, P., Bergman, K., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2008). Maternal antenatal anxiety and amniotic fluid cortisol and testosterone: possible implications for foetal programming. *J Neuroendocrinol*, 20(4), 489-496. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01659.x
- Schlotz, W., & Phillips, D. I. (2009). Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun*, 23(7), 905-916. doi:10.1016/j.bbi.2009.02.001
- Schmidt, R. F. (2011). *Physiologie des Menschen*.
- Schneider, M. L., Roughton, E. C., Koehler, A. J., & Lubach, G. R. (1999). Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. *Child Dev*, 70(2), 263-274.
- Schwab, M. (2009). [Intrauterine programming of disorders of brain function in later life]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 49(1), 13-28. doi:10.1159/000184442
- Schweizer, U., Schomburg, L., & Köhrle, J. (2014). Steroidhormone – Produkte von Nebennierenrinde und Keimdrüsen. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Eds.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (9., vollständig überarbeitete Auflage ed., pp. 495-512). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Seckl, J. R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*, 151 Suppl 3, U49-62.
- Seibel, M. J., Cooper, M. S., & Zhou, H. (2013). Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1(1), 59-70. doi:10.1016/s2213-8587(13)70045-7

- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32.
- Selye, H. (1941). Pharmacological classification of steroid hormones. *Nature*, 148, 84. doi:10.1038/148084c0
- Selye, H. (1976). [Stress without distress]. *Brux Med*, 56(5), 205-210.
- Sephton, S. E., Lush, E., Dedert, E. A., Floyd, A. R., Rebholz, W. N., Dhabhar, F. S., et al. (2013). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S163-170. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.019
- Shams, M., Kilby, M. D., Somerset, D. A., Howie, A. J., Gupta, A., Wood, P. J., et al. (1998). 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod*, 13(4), 799-804.
- Shankar, K., Ronis, M. J., & Badger, T. M. (2007). Effects of pregnancy and nutritional status on alcohol metabolism. *Alcohol Res Health*, 30(1), 55-59.
- Shea, A. K., Streiner, D. L., Fleming, A., Kamath, M. V., Broad, K., & Steiner, M. (2007). The effect of depression, anxiety and early life trauma on the cortisol awakening response during pregnancy: preliminary results. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1013-1020. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.07.006
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Shoener, J. A., Baig, R., & Page, K. C. (2006). Prenatal exposure to dexamethasone alters hippocampal drive on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290(5), R1366-1373. doi:10.1152/ajpregu.00757.2004
- Singh, R. R., Cuffe, J. S., & Moritz, K. M. (2012). Short- and long-term effects of exposure to natural and synthetic glucocorticoids during development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39(11), 979-989. doi:10.1111/1440-1681.12009
- Sirianni, R., Mayhew, B. A., Carr, B. R., Parker, C. R., Jr., & Rainey, W. E. (2005). Corticotropin-releasing hormone (CRH) and urocortin act through type 1 CRH receptors to stimulate dehydroepiandrosterone sulfate production in human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(9), 5393-5400. doi:10.1210/jc.2005-0680
- Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H., & Meinschmidt, G. (2011). Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1886-1893. doi:10.1038/npp.2011.74
- Sloboda, D. M., Newnham, J. P., & Challis, J. R. (2000). Effects of repeated maternal betamethasone administration on growth and hypothalamic-pituitary-adrenal function of the ovine fetus at term. *J Endocrinol*, 165(1), 79-91.
- Smith, C. A. (1947). The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. *Am J Obstet Gynecol*, 53(4), 599-608.
- Smith, I. D., & Shearman, R. P. (1974). Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 81(1), 11-15.
- Smith, R. (2007). Parturition. *N Engl J Med*, 356(3), 271-283. doi:10.1056/NEJMr061360
- Smith, R., & Nicholson, R. C. (2007). Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth. *Front Biosci*, 12, 912-918.

- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (Eds.). (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stapleton, L. R., Schetter, C. D., Westling, E., Rini, C., Glynn, L. M., Hobel, C. J., et al. (2012). Perceived partner support in pregnancy predicts lower maternal and infant distress. *J Fam Psychol*, 26(3), 453-463. doi:10.1037/a0028332
- Steer, R. A., Scholl, T. O., Hediger, M. L., & Fischer, R. L. (1992). Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol*, 45(10), 1093-1099.
- Stein, A. D., Zybert, P. A., van der Pal-de Bruin, K., & Lumey, L. H. (2006). Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. *Eur J Epidemiol*, 21(10), 759-765. doi:10.1007/s10654-006-9065-2
- Stoler, J. M., & Holmes, L. B. (2004). Recognition of facial features of fetal alcohol syndrome in the newborn. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 127c(1), 21-27. doi:10.1002/ajmg.c.30012
- Stone, A. A., Schwartz, J. E., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D., et al. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 295-306.
- Strandberg, T. E., Andersson, S., Jarvenpaa, A. L., & McKeigue, P. M. (2002). Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 156(9), 803-805.
- Strathearn, L. (2011). Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *J Neuroendocrinol*, 23(11), 1054-1065. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02228.x
- Streissguth, A. P., Bookstein, F. L., Barr, H. M., Sampson, P. D., O'Malley, K., & Young, J. K. (2004). Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr*, 25(4), 228-238.
- Strutz, K. L., Hogan, V. K., Siega-Riz, A. M., Suchindran, C. M., Halpern, C. T., & Hussey, J. M. (2014). Preconception stress, birth weight, and birth weight disparities among US women. *Am J Public Health*, 104(8), e125-132. doi:10.2105/ajph.2014.301904
- Su, K. P., Chiu, T. H., Huang, C. L., Ho, M., Lee, C. C., Wu, P. L., et al. (2007). Different cutoff points for different trimesters? The use of Edinburgh Postnatal Depression Scale and Beck Depression Inventory to screen for depression in pregnant Taiwanese women. *Gen Hosp Psychiatry*, 29(5), 436-441. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.05.005
- Subtil, D., Tiberghien, P., Devos, P., Therby, D., Leclerc, G., Vaast, P., et al. (2003). Immediate and delayed effects of antenatal corticosteroids on fetal heart rate: a randomized trial that compares betamethasone acetate and phosphate, betamethasone phosphate, and dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol*, 188(2), 524-531.
- Suglia, S. F., Staudenmayer, J., Cohen, S., Enlow, M. B., Rich-Edwards, J. W., & Wright, R. J. (2010). Cumulative Stress and Cortisol Disruption among Black and Hispanic Pregnant Women in an Urban Cohort. *Psychol Trauma*, 2(4), 326-334. doi:10.1037/a0018953
- Sun, K., Yang, K., & Challis, J. R. (1997). Differential expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1), 300-305.

- Surbek, D., Drack, G., Irion, O., Nelle, M., Huang, D., & Hoesli, I. (2012). Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. *Arch Gynecol Obstet*, 286(2), 277-281. doi:10.1007/s00404-012-2339-x
- Tasker, J. G., & Herman, J. P. (2011). Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Stress*, 14(4), 398-406. doi:10.3109/10253890.2011.586446
- Tegethoff, M., Raul, J. S., Jamey, C., Khelil, M. B., Ludes, B., & Meinlschmidt, G. (2011). Dehydroepiandrosterone in nails of infants: a potential biomarker of intrauterine responses to maternal stress. *Biol Psychol*, 87(3), 414-420. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.05.007
- Teixeira, J. M., Fisk, N. M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ*, 318(7177), 153-157.
- Thomson, M. (2013). The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. *J Physiol Biochem*, 69(3), 559-573. doi:10.1007/s13105-012-0227-2
- Tong, V. T., Zotti, M. E., & Hsia, J. (2011). Impact of the Red River catastrophic flood on women giving birth in North Dakota, 1994-2000. *Matern Child Health J*, 15(3), 281-288. doi:10.1007/s10995-010-0576-9
- Torrealday, S., Taylor, H. S., Burney, R. O., Mooney, S. B., & Giudice, L. C. (2000). Endocrinology of Pregnancy. In L. J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, R. McLachlan, M. New, R. Rebar, F. Singer, A. Vinik, & M. O. Weickert (Eds.), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*, 53(4), 865-871.
- Tulchinsky, D., & Hobel, C. J. (1973). Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. 3. Early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 117(7), 884-893.
- Valentino, R. J., Foote, S. L., & Aston-Jones, G. (1983). Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res*, 270(2), 363-367.
- Valladares, E., Pena, R., Ellsberg, M., Persson, L. A., & Hogberg, U. (2009). Neuroendocrine response to violence during pregnancy--impact on duration of pregnancy and fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88(7), 818-823. doi:10.1080/00016340903015321
- Van de Kar, L. D., & Blair, M. L. (1999). Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol*, 20(1), 1-48. doi:10.1006/frne.1998.0172
- Van den Bergh, B. R., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev*, 75(4), 1085-1097. doi:10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 29(2), 237-258. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.10.007
- Van den Bergh, B. R., Van Calster, B., Smits, T., Van Huffel, S., & Lagae, L. (2008). Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-

- reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 536-545. doi:10.1038/sj.npp.1301450
- Van Dijk, A. E., Van Eijsden, M., Stronks, K., Gemke, R. J., & Vrijkotte, T. G. (2012). The relation of maternal job strain and cortisol levels during early pregnancy with body composition later in the 5-year-old child: the ABCD study. *Early Hum Dev*, 88(6), 351-356. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.09.009
- Voegtline, K. M., Costigan, K. A., Kivlighan, K. T., Laudenslager, M. L., Henderson, J. L., & Dipietro, J. A. (2013). Concurrent levels of maternal salivary cortisol are unrelated to self-reported psychological measures in low-risk pregnant women. *Arch Womens Ment Health*, 16(2), 101-108. doi:10.1007/s00737-012-0321-z
- Voogt, J. L., Lee, Y., Yang, S., & Arbogast, L. (2001). Regulation of prolactin secretion during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res*, 133, 173-185.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., Derijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., et al. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, 66(6), 617-626. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.50
- Wadhwa, P. D. (2005). Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology*, 30(8), 724-743. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.004
- Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., Rauh, V., & Barve, S. S. (2001). Stress and preterm birth: neuroendocrine, immune/inflammatory, and vascular mechanisms. *Matern Child Health J*, 5(2), 119-125.
- Wadhwa, P. D., Entringer, S., Buss, C., & Lu, M. C. (2011). The contribution of maternal stress to preterm birth: issues and considerations. *Clin Perinatol*, 38(3), 351-384. doi:10.1016/j.clp.2011.06.007
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Chiczy-DeMet, A., & Porto, M. (1997). Placental CRH modulates maternal pituitary adrenal function in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*, 814, 276-281.
- Waffarn, F., & Davis, E. P. (2012). Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 207(6), 446-454. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.012
- Wainstock, T., Anteby, E., Glasser, S., Shoham-Vardi, I., & Lerner-Geva, L. (2013). The association between prenatal maternal objective stress, perceived stress, preterm birth and low birthweight. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26(10), 973-977. doi:10.3109/14767058.2013.766696
- Wainstock, T., Anteby, E. Y., Glasser, S., Lerner-Geva, L., & Shoham-Vardi, I. (2014). Exposure to life-threatening stressful situations and the risk of preterm birth and low birth weight. *Int J Gynaecol Obstet*, 125(1), 28-32. doi:10.1016/j.ijgo.2013.09.035
- Wakeel, F., Wisk, L. E., Gee, R., Chao, S. M., & Witt, W. P. (2013). The balance between stress and personal capital during pregnancy and the relationship with adverse obstetric outcomes: findings from the 2007 Los Angeles Mommy and Baby (LAMB) study. *Arch Womens Ment Health*, 16(6), 435-451. doi:10.1007/s00737-013-0367-6
- Wallace, D. M., Magnuson, D. J., & Gray, T. S. (1992). Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat. *Brain Res Bull*, 28(3), 447-454.

- Wardlaw, T., Blanc, A., & Zupan, J. (2004). *Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates* (92-806-3832-7). Retrieved from
- Warnock, F., McElwee, K., Seo, R. J., Mclsaac, S., Seim, D., Ramirez-Aponte, T., et al. (2010). Measuring cortisol and DHEA in fingernails: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 6, 1-7.
- Wattendorf, D. J., & Muenke, M. (2005). Fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Physician*, 72(2), 279-282, 285.
- Weinstock, M. (2005). The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun*, 19(4), 296-308. doi:10.1016/j.bbi.2004.09.006
- Weinstock, M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(6), 1073-1086. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.002
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Pilowsky, D., & Verdelli, H. (2006). Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1001-1008. doi:10.1176/ajp.2006.163.6.1001
- Welberg, L. A., & Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol*, 13(2), 113-128.
- Welberg, L. A., Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2000). Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci*, 12(3), 1047-1054.
- Welberg, L. A., Thirvikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2005). Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *J Endocrinol*, 186(3), R7-r12. doi:10.1677/joe.1.06374
- Wildt, L., & Licht, P. (2014). Endokrinologie der Schwangerschaft. In F. A. Leidenberger, T. Strowitzki, & O. Ortmann (Eds.), *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte* (5. Aufl. 2014 ed., pp. 442). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Winters, A. J., Oliver, C., Colston, C., MacDonald, P. C., & Porter, J. C. (1974). Plasma ACTH levels in the human fetus and neonate as related to age and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*, 39(2), 269-273. doi:10.1210/jcem-39-2-269
- Wintour, E. M. (2006). Cortisol: a growth hormone for the fetal heart? *Endocrinology*, 147(8), 3641-3642. doi:10.1210/en.2006-0530
- Wisborg, K., Kesmodel, U., Henriksen, T. B., Olsen, S. F., & Secher, N. J. (2001). Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 154(4), 322-327.
- Wood, C. E. (2013). Development and programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Clin Obstet Gynecol*, 56(3), 610-621. doi:10.1097/GRF.0b013e31829e5b15
- Woodside, D. B., Winter, K., & Fisman, S. (1991). Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration. *Can J Psychiatry*, 36(10), 746-748.
- Wust, S., Entringer, S., Federenko, I. S., Schlotz, W., & Hellhammer, D. H. (2005). Birth weight is associated with salivary cortisol responses to psychosocial stress in adult life. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 591-598. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.01.008
- Wust, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, 2(7), 79-88.

- Xiao, D., Huang, X., Bae, S., Ducsay, C. A., & Zhang, L. (2002). Cortisol-mediated potentiation of uterine artery contractility: effect of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283(1), H238-246. doi:10.1152/ajpheart.00842.2001
- Xiao, D., Huang X Fau - Yang, S., Yang S Fau - Zhang, L., & Zhang, L. (2007). Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy. (0022-3565 (Print)).
- Xiong, F., & Zhang, L. (2012). Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Developmental Programming of Health and Disease. *Front Neuroendocrinol*. doi:10.1016/j.yfrne.2012.11.002
- Xiong, X., Harville, E. W., Mattison, D. R., Elkind-Hirsch, K., Pridjian, G., & Buekens, P. (2008). Exposure to Hurricane Katrina, post-traumatic stress disorder and birth outcomes. *Am J Med Sci*, 336(2), 111-115. doi:10.1097/MAJ.0b013e318180f21c
- Yali, A. M., & Lobel, M. (1999). Coping and distress in pregnancy: an investigation of medically high risk women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 20(1), 39-52.
- Yang, S., & Zhang, L. (2004). Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*, 2(1), 1-12.
- Yedid Sion, M., Harlev, A., Weintraub, A. Y., Sergienko, R., & Sheiner, E. (2015). Is antenatal depression associated with adverse obstetric and perinatal outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-5. doi:10.3109/14767058.2015.1023708
- Zanardo, V., Giacobbo, F., Zambon, P., Trevisanuto, D., Griffith, P., Grella, P., et al. (1990). Antenatal aminophylline and steroid exposure: effects on glomerular filtration rate and renal sodium excretion in preterm newborns. *J Perinat Med*, 18(4), 283-288.
- Zhang, K., & Wang, X. (2013). Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med (Tokyo)*, 15(3), 115-121. doi:10.1016/j.legalmed.2012.10.007
- Zijlmans, M. A., Riksen-Walraven, J. M., & de Weerth, C. (2015). Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 53, 1-24. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.02.015

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabellarischer Anhang 1

Korrelationsanalysen Stressmaße und Geburtsparameter

| | Gestations- alter | Faktor Geburts- parameter | Geburts- gewicht | Größe bei Geburt | Kopfumfang bei Geburt |
|-------------|----------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| EPDS | -,169** | -,175** | -,152** | -,135** | -,180** |
| STAI-T | -,127* | -,126** | -,113* | -,104* | -,120* |
| PSS | -,113* | -,173** | -,158** | -,177** ¹ | -,123* |
| PDQ | -,062 | -,148** | -,139** | -,128* | -,125* |
| NEO-FFI-N | -,151** | -,218** | -,168** | -,205** | -,208** |
| LES-negativ | -,028 | -,042 | -,041 | -,017 | -,055 |

Korrelation nach Pearson.

*. Die Korrelation ist auf dem $p < .05$ Niveau signifikant (zweiseitig).

** . Die Korrelation ist auf dem $p < .01$ Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabellarischer Anhang 2

Abhängige Variable: Faktor Geburtsparameter $R^2 = .432$ $R^2_{\text{korr}} = .414$ $p = .000$

| Variablen | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Standard- isiertes β | Signifikanz- niveau |
|--------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| Konstante | -22,509 | 1,832 | | ,000 |
| Faktor Stressachse | -,086 | ,043 | -,085 | ,040 |
| Gestationsalter | ,045 | ,004 | ,447 | ,000 |
| Geschlecht | ,567 | ,080 | ,288 | ,000 |
| Größe der Mutter | ,036 | ,006 | ,234 | ,000 |
| Größe des Vaters | ,017 | ,006 | ,124 | ,003 |
| Berufsausbildung | ,341 | ,142 | ,108 | ,010 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

Tabellarischer Anhang 3

Korrelationsanalysen mütterliche Cortisol- und kindliche Steroidkonzentrationen

| | Log-FN Cortisol | Log-FN Cortison | Log-FN DHEA | Log-Summe FN-Cortisole | Log-Ratio FN- Cortisole |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------------|----------------------------|
| Cortisol I | ,174* | ,064 | ,064 | ,195** | -,158* |
| Cortisol II | ,073 | ,104 | ,024 | ,096 | -,027 |
| Cortisol III | ,047 | -,009 | ,006 | ,050 | -,088 |

Korrelation nach Pearson.

*. Die Korrelation ist auf dem $p < .05$ Niveau signifikant (zweiseitig).

** . Die Korrelation ist auf dem $p < .01$ Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabellarischer Anhang 4

Korrelationsanalysen psychosoziale Stressbelastung und Fingernagelsteroide

| | Stress- achse | EPDS | STAI-T | PSS | PDQ | NEO-FFI- Neuroti. | LES- negativ |
|------------------------|------------------|-------|--------|-------|-------|----------------------|-----------------|
| Log-FN-Cortisol | -,017 | -,049 | -,042 | -,007 | ,020 | ,067 | -,018 |
| Log-FN-Cortison | -,044 | -,097 | -,051 | ,009 | ,013 | -,019 | -,065 |
| Log-FN-DHEA* | ,068 | ,057 | ,046 | ,041 | ,090 | ,042 | ,056 |
| Log-FN-Summe | -,047 | -,109 | -,093 | -,015 | -,011 | ,055 | -,023 |
| Log-FN-Ratio | ,019 | ,030 | ,079 | ,017 | ,046 | -,089 | -,027 |

Korrelation nach Pearson

*.DHEA – Dehydroepiandrosteron, FN – Fingernagel.

Tabellarischer Anhang 5

Korrelationsanalysen Stressmaße und Geburtsparameter

| | Faktor Geburts- parameter | Geburtsgewicht | Größe bei Geburt | Kopfumfang bei Geburt |
|-------------------------|------------------------------|----------------|------------------|--------------------------|
| Cortisol I | ,010 | ,035 | ,037 | -,052 |
| Cortisol II | -,004 | -,018 | ,039 | -,031 |
| Cortisol III | -,109* | -,109* | -,069 | -,109* |
| Cortisol decline | ,064 | ,081 | ,076 | ,005 |
| Cortisol CAR* | -,031 | -,066 | -,012 | ,000 |
| Cortisol AUCg** | -,047 | -,058 | ,003 | -,069 |

Korrelation nach Pearson.

*. Die Korrelation ist auf dem $p < 0,05$ Niveau signifikant (zweiseitig).

*.CAR – Cortisol awakening response.

** .AUCg – Area under the curve with respect to the ground.

Tabellarischer Anhang 6

Korrelationsanalysen Fingernagelsteroide und Geburtsparameter

| | Gestations- alter | Faktor Geburts- parameter | Geburts- gewicht | Größe bei Geburt | Kopfumfang bei Geburt |
|-----------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Log-FN-Cortisol | -,030 | -,086 | -,012 | -,140* | -,082 |
| Log-FN-Cortison | -,127 | -,138* | -,112 | -,151* | -,108 |
| Log-FN-DHEA* | -,048 | -,097 | -,092 | -,057 | -,114 |
| Log-FN-Summe | -,057 | -,111 | -,036 | -,154* | -,109 |
| Log-FN-Ratio | -,097 | -,040 | -,098 | -,005 | ,001 |

Korrelation nach Pearson

*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .05$ signifikant (zweiseitig).

**.Die Korrelation ist auf dem Niveau von $p < .01$ signifikant (zweiseitig).

*.DHEA – Dehydroepiandrosteron, FN – Fingernagel.

Tabellarischer Anhang 7

Abhängige Variable: Faktor Geburtsparameter $R^2 = .442$ $R^2_{\text{kor}} = .409$ $p = .000$

| Variablen | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Standard- isiertes β | Signifikanz- niveau |
|--------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| Konstante | -19,819 | 2,764 | | ,000 |
| Gestationsalter | ,047 | ,006 | ,473 | ,000 |
| Geschlecht | ,639 | ,109 | ,331 | ,000 |
| Größe der Mutter | ,034 | ,008 | ,239 | ,000 |
| Faktor Stressachse | -,116 | ,057 | -,119 | ,043 |
| Log-FN-Cortison | -,141 | ,125 | -,065 | ,260 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

Abhängige Variable: Größe bei Geburt $R^2 = .354$ $R^2_{\text{kor}} = .316$ $p = .000$

| Variablen | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Standard- isiertes β | Signifikanz- niveau |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|
| Konstante | 11,762 | 7,462 | | ,117 |
| Gestationsalter | ,097 | ,016 | ,390 | ,000 |
| Geschlecht | 1,422 | ,294 | ,294 | ,000 |
| Größe der Mutter | ,076 | ,022 | ,210 | ,001 |
| Nikotinkonsum Spätschwangerschaft | -1,347 | ,590 | -,144 | ,024 |
| Log-FN-Cortison | -,604 | ,337 | -,144 | ,075 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

Abhängige Variable: Größe bei Geburt $R^2 = .364$ $R^2_{\text{kor}} = .331$ $p = .000$

| Variablen | Regressions- koeffizient B | Standard- fehler | Standard- isiertes β | Signifikanz- niveau |
|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------|
| Konstante | 8,719 | 6,745 | | ,198 |
| Gestationsalter | ,107 | ,014 | ,447 | ,000 |
| Geschlecht | 1,237 | ,275 | ,253 | ,000 |
| Größe der Mutter | ,073 | ,021 | ,196 | ,001 |
| Nikotinkonsum | -1,060 | ,522 | -,115 | ,044 |
| Spätschwangerschaft | | | | |
| Log-FN-Cortison | -,286 | ,144 | -,111 | ,048 |

Regressionsanalyse mit Einschlussmethode

8 ANHANG

Anhang 1: Ethikvotum Baden-Württemberg



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



Med. Ethik-Kommission II

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Jens-P. Striebel

Geschäftsstelle

Frau Songhui Cao

Frau Alison Gorbey

Maybachstraße 14

D-68169 Mannheim

Telefon: +49 621 383-9706/07

Telefax: +49 621 383-9710

E-Mail: fq6@ix.urz.uni-heidelberg.de

www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission

Med. Ethik-Kommission II Maybachstr. 14, 68169 Mannheim
Herrn

Professor (apl) Dr. med. Michael Deuschle

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Klinik für Psychiatrie und

Psychotherapie

J5

68159 Mannheim

05.10.2010

Studientitel: Pre-, Peri- and POstnatal Stress in human off-spring: an approach to study
Epigenetic Impact on Depression: POSEIDON
Studienleiter: **Professor (apl) Dr. med. Michael Deuschle**
Prüfstelle: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim, Eingang 07.09.2010 und Ergänzung
vom 30.09.2010
Aktenzeichen: 2010-309N-MA

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat
das o. g. Forschungsvorhaben

unter Berücksichtigung nachfolgender Unterlagen:

Stellungnahme vom 30.09.2010

Überarbeitete Aufklärung und Einwilligungserklärung, Version 2 vom Oktober 2010

Ethikantrag vom 01.09.2010

Prüfplan, Eingang 07.09.2010

Versicherungsbestätigung BGV Badische Versicherung vom 13.07.2010

Testpsychologische Instrumente Fragebögen, German Version 5.0.0 vom September 1999

mit den unten aufgeführten Kommissionsmitgliedern

am 21.09.2010 mündlich beraten und folgenden Beschluss gefasst:

Votum

**Gegen das Vorhaben sind aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht
keine Bedenken zu erheben.**

Für dieses Votum gelten die nachfolgend formulierten Auflagen und Empfehlungen:

1. Der Ethik-Kommission sind Mitteilungen über schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer, oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten in Verbindung mit einer begründeten Stellungnahme des Leiters der klinischen Prüfung zu übersenden und mit dem Hinweis zu versehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen/Risiko-Relation des Vorhabens verändert worden ist.

2. Ethisch relevante Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; geänderten Passagen sollten deutlich kenntlich gemacht werden.
3. Der Kommission ist die Beendigung des Vorhabens anzuzeigen.
4. Der Antragsteller hat sicherzustellen, dass die Akten und Unterlagen nach dem Abschluss des Vorhabens in seinem derzeitigen Arbeitsbereich verwahrt und ordnungsgemäß verwaltet werden.

Dieser Beschluss wurde einstimmig gefasst.

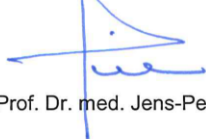
Unabhängig vom Beratungsergebnis der Ethik-Kommission mache ich darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss der Prüfung ohne Aufforderung ein kurzer, einseitiger Bericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, ärztliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird.

Die Medizinische Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg an der Medizinischen Fakultät Mannheim arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Den Beratungen der Medizinischen Ethik-Kommission II liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zu Grunde.

Die Ethikkommission prüft gemäß § 20 MPG die Voraussetzungen für eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten hinsichtlich Vertretbarkeit der Risiken, erfolgter Durchführung biologischer und bei Bedarf anderer Sicherheitsprüfungen, ggf. Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit, Qualifikation des LKP und seines Informationsstandes über die o.g. Punkte, Prüfplan Probandenversicherung und deren Angemessenheit zum Risiko.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel (Vorsitzender)

Anästhesiologie und Bluttransfusionswesen, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Prof. Dr. med. h.c. Björn Lemmer (Stellvertretender Vorsitzender)

Em. Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Member of the Management Board of EMEA

Frau Karin Böhler-Ehmann

Klinikpfarrerin, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg

Prof. Dr. jur. utr. Reinhard Mußnug

Em. Ordinarius für Staats- und Verwaltungsrecht, Verfassungsgeschichte und Finanz- und Steuerrecht an der Juristischen Fakultät der Universität Heidelberg

Frau PD Dr. med. Eva Neumaier Probst

Oberärztin der Neuroradiologischen Abteilung, Universitätsmedizin Mannheim der Universität Heidelberg

Prof. Dr. rer. soc. Eibe-Rudolf Rey

Em. Leiter der Abteilung für Klinische Psychologie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim der Universität Heidelberg

Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Waag

Em. Ordinarius für Kinderchirurgie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Anhang 2: Ethikvotum Rheinland-Pfalz



- Ethik-Kommission -

**Landesärztekammer
Rheinland-Pfalz**

Körperschaft des Öffentlichen Rechts
Postfach 29 26 · 55019 Mainz
Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz
Telefon (06131) 28822-0
Telefax (06131) 28822-66

Landesärztekammer Rhld.-Pf. · Postfach 29 26 · 55019 Mainz

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie J5
Herrn Prof. Dr. Michael Deuschle
68159 Mannheim

Ansprechpartner:

Frau Pierzina, Frau Lettau,
Frau Rademacher, Frau Bohrer

Telefon:
-63 (Pie), -64 (Le), -65 (Rd), -67 (Bo)
Bitte beachten Sie die geänderten
Rufnummern!

Bitte bei jedem Schriftwechsel die
Bearbeitungsnummer angeben!

Mainz, den 10.05.2011 / Bo

Multizenterstudie (Klinische Forschung) Institut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie J5, Mannheim, Prof. Deuschle (Prüfstelle: St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen), vom 29.03.2011 (Eingang: 31.03.2011):
"Pre-, Peri- and Postnatal Stress in human off-spring; an approach to study Epigenetic Impact on Depression: POSEIDON"

Bearbeitungsnummer 837.145.11 (7687)

Sehr geehrte Damen und Herren,

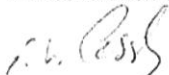
die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung vom 13.04.2011 Ihre o. g. Multizenterstudie beraten.

Sie schließt sich grundsätzlich dem bereits vorliegenden Votum der Medizinischen Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg an der Medizinischen Fakultät Mannheim an.

Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass der Sponsor / Leiter der Prüfung die Qualifikation der lokalen Studienärzte sicherstellt.

Die Verantwortlichkeit der Studienärzte bleibt in vollem Umfang bestehen und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Das vorliegende Beratungsergebnis ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Dr. Dick
Stellv. Vorsitzender



F:\Ethik\Korrespondenz\7687\1d_7687_2011_5_10_15_51.doc

Konto-Nr. 0001299735 · Deutsche Apotheker- und Ärztebank · Filiale Mainz · BLZ 550 608 31



LÄK RLP - Schreiben vom 10.05.2011
Seite 2

Folgende Unterlagen haben zur Beratung vorgelegen:

Anschreiben vom 29.03.2011 (eingegangen am 31.03.2011) mir folgenden Anlagen:

Bestätigung des Einverständnisses der Leitung des St. Marienkrankenhauses vom 14.02.2011
Antrag vom 01.09.2010 (revidierte Fassung vom 07.03.2011)
Aufklärung, Version 3 vom März 2011
Einverständniserklärung, Version 2 vom Oktober 2010
Votum der Med. Ethik-Kommission II Mannheim vom 05.10.2010
Votum der Med. Ethik-Kommission II Mannheim zum Amendment vom 22.03.2011
Lebenslauf Prof. Deuschle

Anschreiben vom 27.04.2011 (eingegangen am 09.05.2011) mir folgenden nachgereichten Informationen/Unterlagen:

Lebenslauf Dr. Peus
Lebenslauf Dr. Gilles
Lebenslauf Frau Wolf
Aufklärung, Version 3 (LU) vom April 2011
Einwilligungserklärung, Version 3 (LU) vom April 2011
Nachweis der Wege-Unfall-Versicherung vom 13.07.2010



- Ethik-Kommission -

**Landesärztekammer
Rheinland-Pfalz**

Körperschaft des Öffentlichen Rechts
Postfach 29 26 · 55019 Mainz
Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz
Telefon (06131) 28822-0 (Zentrale)
Telefax (06131) 28822-66

Ansprechpartner/in:

**Frau Pierzina, Frau Lettau,
Frau Rademacher, Frau Bohrer**

Telefon: - 63 (Pie), - 64 (Le), - 65 (Rd), - 67 (Bo)

253. Sitzung - B - der Ethik-Kommission vom 13.04.2011

Teilnehmerliste

Prof. Dr. Dr. h. c. W. Dick,
ehem. Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universität Mainz
Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. H. C. Dominick,
ehem. Leiter der Kinderklinik Ludwigshafen

Prof. Dr. med. H.-J. Gilfrich,
ehem. Chefarzt der Med. Klinik des St. Katharinen-Krankenhauses Frankfurt/Main, Internist,
Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Mainz

Dr. med. R. Görne,
niedergelassener Arzt, Klinischer Pharmakologe, Lambrecht/Pfalz

Frau M. Adelhardt,
ehem. lfd. Pflegekraft an der Kinderklinik der Universität Mainz

Prof. F. Pukall,
Vizepräsident des Landgerichtes a.D., Mainz

Prof. Dr. J. Zopfs,
Jurist, Fachbereich Rechts- und Wirtschaftswissenschaften der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Konto-Nr. 0001299735 · Deutsche Apotheker- und Ärztebank · Filiale Mainz · BLZ 550 608 31

Anhang 3: Einverständniserklärung

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharnholtz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI)
Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167
Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI)
Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167
Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

POSEIDON / DIAMOND E² PRE-, PERI- AND POSTNATAL STRESS IN HUMAN OFF-SPRING: AN APPROACH TO STUDY EPIGENETIC IMPACT ON DEPRESSION / DIABETES MELLITUS – OBSTETRIC AND NEONATAL DISTRESS: EPIGENETIC EFFECTS (DIAMOND E²)”

Liebe Mütter, liebe Eltern,

zur Schwangerschaft und zur bevorstehenden Geburt Ihres Kindes möchten wir Ihnen herzlich gratulieren!
Wir wünschen Ihnen für die Entbindung und für Ihr Kind alles Gute.

Mit dieser Probandeninformation möchten wir Sie über die POSEIDON/DiaMOND E² Studie informieren und Sie herzlich einladen, an dieser Studie, die sich mit Zusammenhängen zwischen körperlicher und psychischer Gesundheit, genetischer Prädisposition, früher Stressbelastung, epigenetischen Veränderungen und Genexpression bei (werdenden) Müttern und ihren Säuglingen befasst, teilzunehmen.

Hintergründe und Ziele der Studie

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Bedeutung der frühen Kindheit für die psychische und körperliche Gesundheit haben eindrücklich gezeigt, dass neben einer genetischen Prädisposition auch belastende Erfahrungen in diesem Lebensabschnitt das Risiko für eine oft Jahrzehnte später auftretende psychische Erkrankung oder Stoffwechselerkrankung deutlich erhöhen können. Die Ursachen für diesen Befund sind bislang nicht hinreichend geklärt. Aus Studien an Tieren wissen wir, dass frühe Stressbelastungen zu einer epigenetischen Modifikation der Erbinformation führen können. Dies bezeichnet Veränderungen am Erbgut, die zu unterschiedlicher Genexpression (d.h. unterschiedlicher Menge an Genprodukten [z.B. Einweißel]) führen können.

Mit der POSEIDON/DiaMOND E² Studie wollen wir der Frage nachgehen, ob und wie sich belastende Lebensumstände und Erfahrungen in sensiblen frühen Lebensphasen Ihres Kindes (während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in den ersten Lebensmonaten) in epigenetischen Veränderungen der Erbinformation niederschlagen. Die epigenetischen Merkmale der Gene werden teils frühkindlich erworben, teils vererbt. Daher können wir den Einfluss frühkindlicher Lebensumstände besser abschätzen, wenn wir zusätzlich die epigenetischen Merkmale der Eltern untersuchen.

Mit ihren Ergebnissen will die POSEIDON/DiaMOND E² Studie dazu beitragen, dass wir die Zusammenhänge zwischen frühen Umwelteinflüssen und Erbinformation und deren Auswirkungen auf die psychische Gesundheit besser verstehen. Mit diesem Wissen können in Zukunft gesundheitsfördernde und krankheitsvorbeugende Maßnahmen entwickelt und umgesetzt werden, die dazu dienen sollen, die psychosoziale Situation und Gesundheit von werdenden Müttern und Müttern von Säuglingen zu verbessern und damit die Voraussetzungen für eine gesunde Entwicklung ihrer Kinder zu schaffen.

Zeitlicher Ablauf der Studie

Die POSEIDON/DiaMOND E² Studie besteht aus drei (*fakultativ: vier*) Untersuchungsterminen, die im letzten Drittel Ihrer Schwangerschaft, zur Geburt, (*fakultativ: im dritten*) und im sechsten Lebensmonat Ihres Kindes stattfinden. Das Programm umfasst folgende Befragungen und Untersuchungen:

I. Im letzten Drittel Ihrer Schwangerschaft (25.-40. Schwangerschaftswoche)

In einem persönlichen Gespräch mit Ihnen und mit Hilfe von Fragebögen werden wir Sie zu verschiedenen Themen befragen, u.a. zu Ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit, Ihrer geburtshilflichen Vorgeschichte, Ihrer psychischen und sozialen Situation und Ihren Lebensgewohnheiten. Dieses Gespräch kann in Ihrer Geburtsklinik im UMM / St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen / St. Hedwig-Klinik, Mannheim / Konsiliardienst am UMM oder auch - auf Wunsch - bei Ihnen Zuhause stattfinden. Einige Fragebögen

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharholz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

desselben Inhaltes bitten wir Sie dem Kindsvater auszuhändigen, der sie uns mit einem frankierten Rückumschlag zukommen lässt. Die Kindeseltern bitten wir um eine Speichelprobe von ca. 5 ml. Aus Zellen von Speichel werden wir die epigenetischen Merkmale der Eltern bestimmen.

Außerdem werden wir Ihre *körperliche Stressaktivität* messen. Dazu bestimmen wir das bekannte und gut untersuchte körpereigene Stresshormon Cortisol aus Speichel. Zu diesem Zweck bitten wir Sie um das Sammeln von Speichelproben (Kauen auf einem Wattebausch). Diese Untersuchungen sind völlig unschädlich und risikolos.

II. Zur Geburt Ihres Kindes

Nach der Entbindung holen wir bei Ihrer Geburtsklinik Informationen zu verschiedenen geburtshilflichen Themen ein, u.a. über die Geburtsumstände (z.B. Spontangeburt oder Kaiserschnitt) und über Eigenschaften des Neugeborenen (Geburtsgewicht, Tragezeit etc.).

Zur Gewinnung von DNA-Proben für *genetische, epigenetische und Genexpressions*-Untersuchungen wird Ihr Geburtshelfer aus der abgetrennten Nabelschnur Blut entnehmen. Sollte die Entnahme von Nabelschnurblut nicht möglich sein, werden wir alternativ die routinemäßig durchgeführte Neugeborenen-Vorsorgeuntersuchung (U2-Untersuchung) nutzen, um eine Blutprobe Ihres Kindes zu erhalten. Während der U2-Untersuchung, die ein Kinderarzt im UMM / St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen / St. Hedwig-Klinik, Mannheim in den ersten Lebenstagen Ihres Kindes durchführt, werden einige Blutstropfen durch einen Pieks in die Ferse des Neugeborenen gewonnen. Einige Tropfen davon würden wir für unsere Untersuchungen verwenden. D.h. es kommt bei Ihrem Kind *nicht* zu einer zusätzlichen Blutentnahme. Zur weiteren Biomaterialgewinnung wird der Studienmitarbeiter zu diesem Zeitpunkt von der Wangenschleimhaut Ihres Kindes mit speziellen Sammelschwämmchen einen Abstrich machen. Der Wangenschleimhautabstrich ist schmerzlos und unschädlich für Ihr Kind, die Gewinnung des Nabelschnurblutes erfolgt aus der schon abgetrennten Nabelschnur. Zur Untersuchung der epigenetischen Merkmale werden wir ein kleines Stück der Nachgeburt („Placenta“; Größe: ca. 3 cm) verwenden.

IIa. Im 3. Lebensmonat Ihres Kindes (fakultativ: nur ein Teil der Probandinnen / Kinder)

Wenn Ihr Kind 3 Monate alt ist, möchten wir Sie um Speichelproben von Ihnen und Ihrem Kind bitten, die wir vor / 15 Minuten nach / 30 Minuten nach / 45 Minuten nach Stillen bzw. Flaschefüttern zur Bestimmung des Stresshormons Cortisol sowie des Hormons Oxytocin sammeln. Diese Untersuchung werden wir zweimal an unterschiedlichen Tagen (einmal mit Füttern und einmal ohne Füttern) zu ähnlichen Zeitpunkten durchführen. Beide Hormone werden im frühen Lebensalter „programmiert“ und wir wollen prüfen, ob Füttern, ggf. Stillen bzw. Fläschchenfüttern, auf die Sekretion dieser Hormone Einfluss nimmt.

III. Im 6. Lebensmonat Ihres Kindes

Wenn Ihr Kind 6 Monate alt ist, bitten wir Sie und Ihr Kind wieder zu einem persönlichen Kontakt. Dieser Termin kann in der Geburtsklinik / Konsiliardienst am UMM oder auch - falls Sie es wünschen - bei Ihnen Zuhause stattfinden. Wie beim ersten Untersuchungstermin werden wir Sie wieder zu Ihrer aktuellen körperlichen und psychischen Gesundheit und zu Ihren Lebensgewohnheiten befragen; darüber hinaus haben wir auch einige Fragen zu Ihrer neuen Lebenssituation, zu Ihren Erfahrungen als Mutter und zu Ihrem Kind.

Um Ihre körperliche Stressaktivität zu messen, bitten wir Sie wieder, einmalig (drei) Speichelproben zu sammeln. Um auch die körperliche Stressaktivität Ihres Kindes zu erfassen, bestimmen wir das körpereigene Stresshormon Cortisol im „Windelurin“ Ihres Kindes. Hierzu wird eine Windel mit einer speziellen, saugfähigen Watte versehen, die den Urin aufsaugt. Zusätzlich bitten wir Sie zu diesem Zeitpunkt um Überlassung von Finger- und Fußnägeln, die sie in den ersten Lebensmonaten gesammelt haben. Daraus wird das Stresshormon Cortisol bestimmt werden. Zuletzt wird der Studienmitarbeiter bei Ihrem Kind einen

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharholz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Wangenschleimhautabstrich mit Sammelchwämmchen vornehmen. Alle Untersuchungen sind für Ihr Kind schmerzlos, unschädlich und nicht belastend.

Eine ca. 5- bis 10-minütige Videoaufnahme bei Ihnen Zuhause vom gemeinsamen Spiel mit Ihrem Baby soll uns helfen, Ihr Kind im Kontakt mit Ihnen näher kennenzulernen.

Risiken und Unannehmlichkeiten

Durch die oben beschriebenen ausführlichen Erhebungen und Fragebögen stellt die POSEIDON Studie einen gewissen zeitlichen Aufwand dar (zeitlicher Gesamtaufwand für Sie ca. 5 Stunden). Die Untersuchungen des Cortisolstoffwechsels (Speichel, Windelurin) bei Ihrem Kind sind vollkommen risikofrei, schmerzlos und ungefährlich. Die Gewinnung des Nabelschnurblutes erfolgt aus der vorher durchtrennten Nabelschnur. Die epigenetische Untersuchung von Speichel / Schleimhautabstrich und Gewebe der Nachgeburt ist ebenso völlig frei von Risiken.

Die Wangenschleimhautabstriche sind bei sehr unsachgemäßer Handhabung mit dem Risiko einer Wangenschleimhautverletzung behaftet; für dieses minimale Risiko oder andere nicht absehbare Risiken besteht Versicherungsschutz über die Betriebshaftpflichtversicherung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit. Die Wangenschleimhautabstriche sind vollkommen schmerzlos.

Versicherung

Falls Sie zu den oben genannten zwei Untersuchungsterminen ins UMM St. Hedwig-Klinik, Mannheim / St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen kommen wollen, besteht Versicherungsschutz für Sie und für Ihr Kind durch die Wegeunfallversicherung bei der BGV / Badische

Versicherung Karlsruhe, Vertragsnummer: V001271/124 Anschrift: Durlacher Allee 56, 76131 Karlsruhe; Tel.: +49-(0)721-660-2540; Fax.: +49(0)721-660-1199

Während des stationären Aufenthaltes zur Geburt sind Sie durch die allgemeine Betriebshaftpflichtversicherung der Universitätsmedizin Mannheim / St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen / St. Hedwig-Klinik, Mannheim versichert.

Für die Entnahme der zwei Wangenschleimhautabstriche durch die Studienmitarbeiter des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit besteht Versicherungsschutz durch die Haftpflichtversicherung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit bei der bei der BGV / Badische Versicherung Karlsruhe, Haftpflichtversicherung /Policen-Nummer: V20/217 237/001; Anschrift: Durlacher Allee 56, 76131 Karlsruhe; Tel.: +49-(0)721-660-2540; Fax.: +49(0)721-660-1199

Mögliche Vorteile

Die POSEIDON/DiaMOND E² Studie dient einem rein wissenschaftlichen Zweck, ein individueller persönlicher Nutzen für Sie als Teilnehmerin besteht nicht. Sie erhalten keine individuellen Ergebnisse und werden keinen finanziellen Gewinn haben.

Von den Ergebnissen der Studie erhoffen wir uns einen besseren Einblick in die Zusammenhänge zwischen frühen Lebensumständen, frühkindlichen Erfahrungen, dadurch bedingten epigenetischen Veränderungen, genetischer Prädisposition, Genexpression und Entwicklung. Mit diesen Erkenntnissen wollen wir u.a. dazu beitragen, dass zukünftige Gesundheitsvorsorgemaßnahmen zielgerichteter und effektiver gestaltet werden können.

Für die Teilnahme an den Untersuchungsterminen erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro für den ersten, 20 Euro für den zweiten und 50 Euro für den letzten Termin.

Aufbewahrung und Untersuchung des biologischen Materials

POSEIDON-Study
Aufklärung und Einwilligungserklärung für gesunde Probanden
Version 4, März 2012

3

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharholz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Das Blut, der Wangenschleimhautabstrich sowie Speichelproben und Gewebe der Nachgeburt werden für genetische, epigenetische und Genexpressionsuntersuchungen asserviert. In einem ersten Schritt werden genetische, epigenetische und Genexpressionsuntersuchungen an sogenannten Kandidatengenomen durchgeführt. Dies sind Gene, von denen man weiß bzw. annimmt, dass ihre Gendprodukte eine besondere Bedeutung bei der Reaktion auf Stress haben. Wenn wir eine ausreichend große Anzahl von teilnehmenden Personen erreicht haben, planen wir auch systematische genomweite Untersuchungen durchzuführen.

Das Aufbewahren und das Arbeiten mit klinischen Daten und biologischem Material erfolgt jeweils nach den aktuellen Richtlinien. Falls sich die ethischen Richtlinien ändern sollten, wird das Projekt erneut für die ethische Zulassung evaluiert werden. Hierzu lesen Sie bitte auch die Datenschutzerklärung auf Seite 4. Bezüglich der zu erhebenden genetischen, epigenetischen und Genexpressionsdaten (aus Wangenschleimhaut und Blut) Ihres Kindes können keine individuellen Ergebnisse mitgeteilt werden, da diese Informationen anonymisiert ausgewertet werden.

Unvorhergesehene Befunde

Die geplanten Untersuchungen dienen ausschließlich Forschungszwecken und nicht der Diagnose von Auffälligkeiten. Dennoch könnte es passieren, dass unvorhergesehener Weise Auffälligkeiten festgestellt werden, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Umgekehrt ist es möglich, dass eventuell vorhandene klinische Befunde bei unserer Untersuchung nicht auffallen. Sollte einer der beteiligten Untersucher eine mögliche klinisch relevante Auffälligkeit bemerken (z.B. eine erhöhte Produktion des Stresshormons Cortisols [„Hypercortisolismus“] bei Ihnen oder Ihrem Kind; bzw. eine behandlungsbedürftige depressive Symptomatik bei Ihnen), die wir für Ihre Gesundheit und /oder die Gesundheit Ihres Kindes als relevant erachten, so werden die Befunde einem Spezialisten vorgelegt. Falls dieser den Befund als möglicherweise krankhaft einschätzt, werden wir Sie kontaktieren und informieren. Der Spezialist wird Ihnen den Befund erklären und Ihnen gegebenenfalls weitergehende Untersuchungen empfehlen. Selbstverständlich können Sie solche weitergehenden Untersuchungen ablehnen. Da die genetischen, epigenetischen und Genexpressionsuntersuchungen pseudonymisiert durchgeführt werden, werden keine individuellen Befunde erfasst.

Bevor Sie an der Studie teilnehmen können, müssen Sie und der Vater des Kindes Ihr Einverständnis erklären, dass Sie über das Vorgehen bei unvorhergesehenen Befunden aufgeklärt wurden. Sie können an dieser Studie nur teilnehmen, wenn Sie mit diesem Vorgehen einverstanden sind.

Da die genetischen Ergebnisse nicht offen gelegt werden, bedeutet die Teilnahme an der Studie nicht, dass Ihr Kind an einem genetischen Test teilgenommen hat. Sollte etwa eine Versicherung fragen, ob genetische Tests durchgeführt wurden, so sollten Sie mit „nein“ antworten.

Übertragung von Nutzungsrechten, Übereignung von Biomaterial

Es ist notwendig, dass Sie uns, dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, mit dem Unterschreiben der Einverständniserklärung die Nutzungsrechte Ihrer Daten übertragen und das entnommene Blut und die Wangenschleimhautzellen übereignen. Dies bedeutet, dass wir Ihre Daten und das Biomaterial im Rahmen der hier beschriebenen Untersuchungsziele nutzen und in pseudonymisierter Form an Dritte (z.B. wissenschaftliche Kooperationspartner) weitergeben können. Darüber hinaus möchten wir Daten in pseudonymisierter Form in internationale Datenbanken einbringen. Der Zugang zu diesen Datenbanken ist reglementiert, d.h. die Daten werden nur ausgewählten Wissenschaftlern auf Antrag zeitlich limitiert zur Verfügung gestellt. Die Datenweitergabe wird durch spezielle Gremien streng kontrolliert. Mit der Übertragung der Nutzungsrechte und Übereignungsrechte sind jegliche finanzielle Ansprüche ausgeschlossen.

Vertraulichkeit, Datenverarbeitung und Datenschutzerklärung

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharholz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

- dass Sie sich damit einverstanden erklären, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
- dass Sie sich damit einverstanden erklären, dass diese Daten pseudonymisiert weitergegeben werden an den Leiter der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung: Prof. (apl) Dr. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, 68159 Mannheim sowie an Prof. Dr. Marcella Rietschel und Professor Laucht, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, 68159 Mannheim. Das bedeutet, dass Ihre Daten unter einem Code geführt und nur durch eine bei den Studienleitern verschlossen verwahrte Liste Personen-bezogen re-identifiziert werden können. Persönliche Daten werden den Wissenschaftlern, die die Analysen durchführen, nicht offen gelegt. Ein direkter Zugriff auf Ihre Person, oder die Ihres Kindes ist somit ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, dass Sie die Ergebnisse der Untersuchungen erhalten können.
- dass Sie sich damit einverstanden erklären, dass ein Austausch der Daten mit kooperierenden Forschergruppen stattfinden kann, entsprechend den Richtlinien des Bundesdatenschutzgesetzes § 40.1
- dass Sie sich damit einverstanden erklären, dass diese Daten pseudonymisiert weitergegeben werden können an zuständige Überwachungsbehörden (Landesamt oder Bezirksregierung) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.
- dass Sie sich damit einverstanden erklären, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personen-bezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme ist der Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden.
- Die Auflagen des aktuellen Gendiagnostikgesetzes (01.02.210) werden in dieser Studie berücksichtigt

Freiwilligkeit der Studienteilnahme, Rücktritt von der Zustimmung

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Ihr Einverständnis kann jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden. Die Daten, die wir von Ihnen und Ihrem Kind erhoben haben werden dann, falls Sie dies wünschen, vernichtet. Ausgenommen davon sind Daten, die bereits ausgewertet wurden, da diese nicht mehr zugeordnet werden können.

Für den Fall, dass Sie Ihre Einwilligung nicht zurückziehen, werden alle Informationen und die DNA so lange aufbewahrt und analysiert, wie sie einen wertvollen Beitrag für die Erforschung der biologischen und umweltbedingten Grundlagen psychischer und neurologischer Erkrankungen liefern. Wir werden Ihre Daten und die Daten Ihres Kindes also erst dann vernichten, wenn sie nicht mehr zu einem weiteren Wissensgewinn in diesem Forschungsbereich beitragen können.

Wie oben erwähnt, werden die Daten der Untersuchung pseudonymisiert an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie auf elektronischen Datenträgern gespeichert und ausgewertet. Ihre Angaben und die Untersuchungsergebnisse werden verschlüsselt und getrennt voneinander aufbewahrt. Sie werden unter keinen Umständen an andere, nicht an der Studie beteiligte Personen weitergegeben.

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden im Rahmen dieser Studie eingehalten. Dritte erhalten keinen Einblick in die Studie.

Die medizinische Ethikkommission II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, medizinische Fakultät Mannheim, hat die Studie geprüft und genehmigt.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie unsere Einladung annehmen und mit Ihrem Kind an der POSEIDON Studie teilnehmen, und sehen der Zusammenarbeit mit Ihnen mit Freude entgegen!

Verantwortlicher Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles, Dr. Verena Peus, Dr. Barbara Scharnholtz, Dr. Dipl.Psych. Isabell Wolf, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602


Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Ansprechpartner für weitere Fragen, Kontaktadresse

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

 Studienleiter:

Prof. Dr. Michael Deuschle
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim
Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2565
michael.deuschle@zi-mannheim.de

 Klinische Untersucher:

Dr. med. Maria Gilles
Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim
Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, Zimmer 24, 68167 Mannheim,
Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602
maria.gilles@zi-mannheim.de

Dr. med. Verena Peus
Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim
Haus 3, Ebene 1, Zimmer 24, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim,
Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602
verena.peus@zi-mannheim.de

Dr. med. Barbara Scharnholtz
Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim
Haus 3, Ebene 1, Zimmer 24, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim,
Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602
verena.peus@zi-mannheim.de

Dipl.-Psychologin Isabell Wolf
Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim
Haus 3, Ebene 1, Zimmer 24, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim,
Tel.-Nr.:0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602
isabell.wolf@zi-mannheim.de

Verantwortliche Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2564

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles & Dr. Verena Peus, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.: 0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi. 124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.: 0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

POSEIDON / DIAMOND E²
PRE-, PERI- AND POSTNATAL STRESS IN HUMAN OFF-SPRING: AN APPROACH TO STUDY EPIGENETIC
IMPACT ON DEPRESSION / DIABETES MELLITUS – OBSTETRIC AND NEONATAL DISTRESS:
EPIGENETIC EFFECTS (DIAMOND E²)”

Einverständniserklärung / Genetische Analysen

Name der Probandin:

Prüfärztin/Prüfarzt: Frau/Herr Dr. med.
(Name des aufklärenden Arztes)

Hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung der im Titel erwähnten klinischen Studie geführt. Dabei wurden u.a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Probandeninformation sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Über die vorliegende Wegeunfallversicherung wurde ich informiert, ein Auszug aus den Allgemeinen Versicherungsbedingungen wurde mir ausgehändigt.

Ich bin einverstanden, als Probandin mit meinem Kind an dieser klinischen Studie teilzunehmen und bestätige dies durch meine Unterschrift.

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig erfolgen muss und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Untersuchung jederzeit beenden.

Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit von Seiten der zuständigen in- und ausländischen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht zu nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der Untersuchung erfolgenden Aufzeichnung von Daten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden erfolgen. Ich bin damit einverstanden, dass der Prüfarzt meinen Hausarzt / Frauenarzt über meine Studienteilnahme sowie über das allgemeine Studienkonzept informieren kann.

Das zugehörige Kapitel "Datenverarbeitung und Datenschutz" (Seite 4 der Probandeninformation zu dieser Studie) habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.

Verantwortliche Studienleiter: Prof. (apl) Dr. med. Michael Deuschle, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, J5, 68159 Mannheim; Tel.-Nr.: 0621-1703-2564, Fax: 0621-1703-2564

Zusätzlicher Ansprechpartner: Dr. Maria Gilles & Dr. Verena Peus, Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.: 0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Studienzentrum: Psychiatrisch-Psychosomatisch-Suchtmedizinischer Konsiliardienst des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim an der Universitätsmedizin Mannheim, Haus 3, Ebene 1, Zi.124, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, 68167 Mannheim, Tel.-Nr.: 0621-383-2621 (+AB); Fax: 0621-383-2602

Ich bin damit einverstanden, zu einem späteren Zeitpunkt erneut für eventuelle weitere freiwillige Untersuchungen kontaktiert zu werden.

☐ ja ☐ nein

Name der Probandin Ort Datum Unterschrift der Probandin

Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes Ort Datum / Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

Bezüglich der in der Probandeninformation und in dieser Einverständniserklärung dargestellten genetischen, epigenetischen und Genexpressionsuntersuchungen des Blutes und der Wangenschleimhaut meines Kindes wurden wir informiert, dass die Auflagen des aktuellen Gendiagnostikgesetz (aktuelle Fassung: 01.02.2010) in dieser Studie berücksichtigt werden.

Bezüglich der zu erhebenden (epi-) genetischen Daten (aus Wangenschleimhaut und Blut des Kindes, Placenta sowie Speichel / Schleimhautabstrich (alternativ Blut) der Eltern können keine individuellen Daten mitgeteilt werden. Falls klinisch relevante Auffälligkeiten beobachtet werden (z.B. Hypercortisolismus / behandlungsbedürftige depressive Symptomatik), die die untersuchenden Ärzte und Wissenschaftler für meine und für die Gesundheit unseres Kindes als relevant erachten wird uns dies mitgeteilt werden.

- ☐ diese Informationen möchten wir erhalten
☐ diese Informationen möchten wir nicht erhalten

Wir, die erziehungsberechtigten Eltern, erklären unser Einverständnis für die Entnahme, Aufbewahrung und Untersuchung von Blut und Wangenschleimhaut, anfallende Finger- und Fußnägel unseres Kindes sowie des Placentagewebes und Speichel / Schleimhautabstrich der Eltern. Wir übereignen mit unserem Einverständnis das genannte Biomaterial und die Nutzungsrechte dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim.

Name der Erziehungsberechtigten / der Mutter Ort Datum Unterschrift der Mutter

Name des Erziehungsberechtigten /des Vaters Ort Datum Unterschrift des Vaters

Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes Ort Datum / Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

Anhang 4: Informationsbroschüre über POSEIDON

Teilnahme

Für die Teilnahme an der **POSEIDON**-Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von **120 Euro** (50 Euro für den ersten, 20 Euro für den zweiten und 50 Euro für den dritten Termin).

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie unsere Einladung annehmen und mit Ihrem Kind an der **POSEIDON**-Studie teilnehmen würden.

Wir sehen der Zusammenarbeit mit Ihnen mit Freude entgegen!

Für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (siehe Kontaktdaten).

Herzlichen Dank!

Die **POSEIDON**-Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Dietmar-Hopp-Stiftung gefördert.



Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Konsolidierung
Informations Netz

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J 5, 68159 Mannheim

In Kooperation mit der
Geburtshilflichen Klinik

**Therapienkrankenhaus und
St. Hedwig Klinik GmbH**
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Therapienkrankenhaus und
St. Hedwig Klinik GmbH
A 2, 3-7, 68159 Mannheim

Kontakt

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Direktor: Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg

Studienleiter:
Prof. (apl.) Dr. Michael Deutsche

Studienzentrum:
Konsiliardienst des
Zentralinstituts für Seelische Gesundheit
an der Universitätsmedizin Mannheim
Haus 3, Ebene 1, Zimmer 124
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3, 68167 Mannheim

Ansprechpartner:
Dr. med. Barbara Scharholz
Telefon: 0171 / 3147108 (Anrufbeantworter)
E-Mail: POSEIDON@zi-mannheim.de

www.zi-mannheim.de
Stand 04/2012

Information über POSEIDON

**Pre-, Peri- and Postnatal Stress:
Epigenetic Impact on Depression**



Studie zum Einfluss früher
Lebensumstände auf die
Gesundheit Ihres Kindes



Arbeitsgruppe Stress

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Ulrichs & Schönbach.com/Statistikgraph

Liebe Mütter, liebe Eltern,

zur Schwangerschaft und zur bevorstehenden Geburt Ihres Kindes möchten wir Ihnen herzlich gratulieren! Wir wünschen Ihnen für die Entbindung und für Ihr Kind alles Gute!

Mit diesem Informationsblatt möchten wir Sie über unsere **POSEIDON**-Studie informieren, die wir seit April 2012 in Kooperation mit der Geburtshilflichen Klinik der St. Hedwig-Klinik Mannheim durchführen und Sie herzlich einladen, an dieser Studie teilzunehmen.

Wissenschaftliche Untersuchungen zur Bedeutung der frühen Kindheit für die spätere Gesundheit haben gezeigt, dass belastende Erfahrungen in frühen Lebensabschnitten das Risiko für eine oft Jahrzehnte später auftretende Erkrankung deutlich erhöhen können. Die vorliegende Studie soll dazu dienen, Informationen über die Hintergründe dieser Verbindung zu sammeln und auszuwerten.



Die Studie

► **Teilnehmer:** Wir wollen Mütter untersuchen, die in der Geburtshilflichen Klinik der St. Hedwig-Klinik Mannheim entbinden und bereit sind, an der Studie teilzunehmen.

► **Ziel:** Mit der **POSEIDON**-Studie wollen wir der Frage nachgehen, ob und wie sich Lebensumstände und Erfahrungen in sensiblen frühen Lebensphasen Ihres Kindes (während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in den ersten Lebensmonaten) in Veränderungen der Erbinformation niederschlagen.



Ablauf

Es sind folgende Termine und Untersuchungen vorgesehen:

Letztes Schwangerschaftsdrittel:

- Interview, Fragebögen in der Geburtshilflichen Klinik / im Zentralinstitut oder bei Ihnen Zuhause
- Bestimmung Ihres Stresshormons Cortisol in Speichelproben
- Speichelprobe von Ihnen und vom Kindesvater zur Untersuchung epigenetischer Merkmale

Nach der Entbindung:

- Dokumentation geburtshilflicher Daten Ihres Neugeborenen (Gewicht, Größe etc.) in anonymisierter Form
- Blutentnahme aus der abgetrennten Nabelschnur und Gewebeprobeentnahme aus der Plazenta
- Abstrich von der Wangenschleimhaut Ihres Kindes mit einem weichen Wattestäbchen

Im sechsten Lebensmonat Ihres Kindes:

- Interview, Fragebögen in der Geburtshilflichen Klinik / im Zentralinstitut oder bei Ihnen Zuhause
- Bestimmung Ihres Stresshormons Cortisol in Speichelproben (Mutter)
- Cortisolbestimmung im „Windelurin“ Ihres Kindes
- Cortisolbestimmung in den gesammelten (bei den üblichen Maniküren anfallenden) Fingernägeln
- Abstrich von der Wangenschleimhaut Ihres Kindes mit einem weichen Wattestäbchen
- fünf- bis zehminütige Videoaufnahme vom gemeinsamen Spiel der Mutter mit ihrem Baby

Alle diese Untersuchungen sind für Sie und Ihr Kind völlig unschädlich und risikolos.

Anhang 5: Entnahmeprotokoll zur Speichelgewinnung

Informationsschrift zur Speichelgewinnung

Die hier beschriebenen Vorgehensweisen sind für korrekte Ergebnisse der Speicheluntersuchungen außerordentlich wichtig. Bitte lesen Sie deshalb die Informationsschrift aufmerksam durch.

Allgemeines

Das Sammeln der Speichelproben soll an drei festgelegten Zeitpunkten eines Tages durchgeführt werden. Dazu sind die Röhrchen in der Reihenfolge **I** bis **III** gekennzeichnet.

Der beste Tag für das Sammeln der Speichelproben ist ein ganz normaler Wochentag. Eine akute Erkrankung, beispielsweise ein grippaler Infekt, würde die Werte erheblich verändern; in diesem Falle warten Sie mit dem Sammeln bitte, bis alle Krankheitszeichen abgeklungen sind. Bitte treiben Sie am Abnahmetag keinen Sport; auch dies würde die Werte stark beeinflussen. Verwahren Sie die Speichelproben nach dem Abnehmen in Ihrem Kühlschrank und geben Sie sie zusammen mit dem Protokoll gleich am nächsten Tag in die Post. Bitte wählen Sie hierfür einen Briefkasten, der nicht der direkten Sonne ausgesetzt ist.

Die Plastikröhrchen mit den Watterollen

Die Plastikröhrchen enthalten in einem eigenen Einhängegefäß eine Watterolle. Diese entnehmen Sie bitte und legen sie in den Mund, bis sie sich vollgesogen hat. Normalerweise sind hierfür 30 bis 45 Sekunden ausreichend. Dann geben Sie die Rolle wieder zurück in das Röhrchen und verschließen fest den Stopfen.

Bitte achten Sie darauf, dass Sie eine halbe Stunde vor der Speichelprobe nichts gegessen, nichts getrunken, nicht geraucht und nicht die Zähne geputzt haben.

Die Zeiten des Sammelns

Bitte geben Sie die **erste (I)** Speichelprobe gleich morgens nach dem Aufwachen, noch vor dem Aufstehen ab. Bitte beachten Sie, dass Sie vorher nichts gegessen oder getrunken und nicht geraucht haben. Dieser Zeitpunkt ist wichtig, damit eine Probe von einem Zeitpunkt mit möglichst wenigen Umwelteinflüssen vorliegt. Legen Sie das Plastikröhrchen mit dem Baumwollstreifen dazu am Vorabend auf Ihren Nachttisch oder neben Ihr Bett.

Die **zweite (II)** Probe entnehmen Sie bitte genau 30 Minuten nach der Entnahme der ersten. Bitte beachten Sie, dass Sie vorher nichts gegessen oder getrunken haben, keine Zähne geputzt haben und nicht geraucht haben.

Die **dritte (III)** Probe entnehmen Sie bitte, bevor Sie am Abend zu Bett gehen; der Abstand von der ersten Probe sollte 14-16 Stunden betragen. Bitte verbringen Sie die Stunde vor der Entnahme mit einer ruhigen Tätigkeit wie Lesen oder Fernsehen. Bitte beachten Sie, dass Sie vorher nichts gegessen oder getrunken haben, keine Zähne geputzt haben und nicht geraucht haben.

Das Protokoll Bitte füllen Sie das Protokoll sorgfältig aus und schicken Sie es zusammen mit den Röhrchen in dem gepolsterten Umschlag an uns zurück.

Probanden-Nummer: _____

Protokoll

Dieses Protokoll bitte vollständig ausgefüllt zusammen mit den Röhrchen zurückschicken.

Datum der Abgabe

Tag

Monat

Jahr

Uhrzeit der ersten Probe (I) :

Stunde

Minute

Bestätigung: Probe wurde vor dem Aufstehen entnommen:JA ☐NEIN ☐**Uhrzeit der zweiten Probe (II)**

(30 Minuten nach der ersten Probe)

 :

Stunde

Minute

Uhrzeit der dritten Probe (III)(14 - 16 Stunden nach der ersten Probe)
Minute :

Stunde

Bestätigung: Probe wurde nach einer Stunde Ruhe gesammelt:

Stimmt ☐Stimmt nicht ☐**Bestätigung:**

Am Tag des Sammelns habe ich kein Sport getrieben:

JA ☐NEIN ☐Innerhalb einer halben Stunde vor dem Sammeln habe ich
nichts gegessen oder getrunken:JA ☐NEIN ☐

nicht geraucht:

JA ☐NEIN ☐

nicht die Zähne geputzt:

JA ☐NEIN ☐

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Henrike Otto

Geburtsdatum: 30.09.1988

Geburtsort: Dieburg

Familienstand: ledig

SCHULISCHER WERDEGANG

1995 – 1999 Grundschule: Marienschule Dieburg

1999 – 2005 Mittelstufe: Goetheschule Dieburg

2005 – 2008 Oberstufe: Alfred-Delp-Schule Dieburg

06.06.2008 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2008/09 Beginn des Studiums Humanmedizin
An der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim

07.10.2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

10.04.2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

13.05.2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

24.06.2015 Approbation als Ärztin

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 01.11.2015 Assistenzärztin Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität

10 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Michael Deuschle danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten dieses am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. med. Maria Gilles für die gute Betreuung vor, während und nach der Datenerhebung sowie die unzähligen Hilfestellungen und Anregungen beim Erstellen dieser Arbeit. Sie stand mir über den gesamten Zeitraum, trotz ihrer umfangreichen Tätigkeiten und Belastungen in der Klinik und Forschung, mit Rat und Tat zur Seite.

Ich bedanke mich bei allen Mitwirkenden, insbesondere bei Frau Dr. med. Verena Peus, Frau Dipl.-Psychologin Isabell Wolf und Frau Dr. med. Barbara Scharnholz sowie allen studentischen Mitarbeitern die zum Gelingen der POSEIDON-Studie und meiner Arbeit beigetragen haben.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. (apl) Dr. med. Michael Schredl und Herrn Dr. Bernhard Krumm, die mich bei den statistischen Analysen unterstützten.

Ebenso danke ich allen gynäkologischen Chefärzte der teilnehmenden Geburtskliniken und ihren Kreissälen für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung. Ganz besonderer Dank gebührt hierbei Herrn Prof. Dr. med. Marc Sütterlin und seinem gesamten Team des Kreissaals der Universitätsmedizin Mannheim.

Danken möchte ich auch allen Probandinnen und ihren Kindern für ihre Kooperation und Teilnahme an der Studie.

Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Dietmar Hopp Stiftung möchte ich für die finanzielle Unterstützung der POSEIDON-Studie danke, welche meine Arbeit erst möglich machten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre immer verlässliche Unterstützung. Insbesondere danke ich meiner Mutter und Großmutter für die Durchsicht meiner Arbeit, meinem Vater für die Lösung aller technischen Probleme und meinem kleinen Bruder für die Unterstützung bei den Graphiken.

Meinem Freund, Amin Chowdhury, danke ich ganz besonders für den durchgehend liebevollen Rückhalt.